
ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DE LA FIÈVRE JAUNE

PAR LE D^r J. SANARELLI

Directeur de l'Institut d'Hygiène expérimentale à l'Université de Montévidéo.

PREMIER MÉMOIRE

I

RÉSUMÉ DE NOS CONNAISSANCES SUR LA PATHOGÉNIE DE LA FIÈVRE JAUNE¹

La fièvre jaune est une maladie dont la nature spécifique est reconnue depuis longtemps, mais sur laquelle nos connaissances étiologiques et pathogéniques sont encore insuffisantes. Ce n'est pas faute de remarquables contributions scientifiques. La littérature, sur ce sujet, est très abondante, mais elle n'a jamais pu encore interpréter d'une manière satisfaisante les plus simples observations de la clinique, de l'anatomie pathologique et de l'épidémiologie.

Ceci est dû à différentes causes, dont voici les deux principales : 1^o la symptomatologie extrêmement obscure, compliquée et protéiforme du tableau morbide ; 2^o l'échec des tentatives nombreuses, faites pour découvrir l'agent spécifique.

Le tableau clinique de la fièvre jaune présente un ensemble de symptômes des plus variés qui s'accompagnent plus ou moins régulièrement, et qui peuvent se résumer dans le type nosologique suivant, divisé d'ordinaire en trois périodes.

1^{re} période. — Après une incubation dont la durée varie de 2 à 4 jours, apparaissent les premiers symptômes, qui sont généralement subits et violents. Le malade, ordinairement pendant le sommeil, est pris d'un frisson

1. Synonymie : *typhus icteroïdes* (lat.), *typhus amaril* (franç.), *fiebre amarilla*, *vomito negro* (esp.), *febre amarella* (port.).

plus ou moins intense, suivi d'une élévation rapide de la température (40°-41° c.).

Quelquefois cependant, les symptômes prémonitoires n'ont rien de caractéristique; ce sont les signes habituels des maladies infectieuses, aiguës, graves; céphalée, douleur intraorbitaire, lassitude générale, douleurs musculaires, douleur épigastrique, nausées, vomissements et surtout rachialgie intense.

En quelques heures, l'aspect général du patient devient très grave: la peau est tantôt sèche, tantôt couverte de sueur; la face rougit, les yeux s'injectent, les pupilles se dilatent et le regard devient brillant et ahuri comme celui d'un homme ivre.

Une insomnie pénible et une agitation indéfinissable, angoisseuse, persistante, surviennent accompagnées toujours d'une rachialgie spasmodique, — le *coup de barre* des auteurs français, — et d'une oppression épigastrique si gênante qu'elle jette le malade dans un abattement extrême, physique et moral.

Une intolérance gastrique opiniâtre, accompagnée de nausées et d'une soif ardente, précède de peu les désordres des fonctions digestives, qui se traduisent d'abord par des vomissements alimentaires, puis muqueux et enfin bilieux. La diarrhée se présente rarement et la constipation est la règle. La langue est pâteuse et rouge sur les bords, les gencives tuméfiées et saignantes, la muqueuse du voile du palais et du pharynx congestionnée et enflammée. Les urines deviennent rares, très colorées et légèrement albumineuses.

Tous ces symptômes persistent et s'aggravent dans les deux ou trois premiers jours, pendant lesquels la température atteint son maximum qui est de 40°-41°, avec de très faibles rémissions.

C'est alors qu'apparaît ordinairement l'ictère, ainsi que ce qu'on appelle le *vomitonegro*, lequel est dû aux fréquentes hémorragies gastriques.

2^e période. — Vers le cinquième jour, il se produit un changement surprenant de tous les symptômes: la fièvre cesse; la céphalalgie, la rachialgie et la myalgie disparaissent en même temps que la soif et la congestion des muqueuses et de la peau, qui redevient douce et fraîche.

Le patient éprouve une sensation de bien-être insolite, redevient gai et reprend l'espoir d'une prochaine guérison. Cependant la sensibilité épigastrique caractéristique et le vomissement ne disparaissent pas tout à fait, de sorte que si le malade, après ce stade de rémission qui peut durer de quelques heures à deux jours, n'entre pas franchement en convalescence, il passe à la 3^e période.

3^e période. — Elle est caractérisée, en général, par l'élévation de la température et par une aggravation rapide de tous les symptômes.

La sensibilité gastrique et les vomissements augmentent, l'ictère devient plus intense, le pouls est filiforme et la peau est le siège de transpirations extrêmement fétides.

Le malade est en proie à un abattement profond qui le rend inconscient; la figure se décompose, des hémorragies incessantes se déclarent au nez, aux intestins, aux oreilles, aux conjonctives, aux organes génitaux, etc.; la

bouche est le siège d'une stomatite intense et l'anurie s'annonce avec d'horribles douleurs lombaires.

En même temps les vomissements de sang épuisent le patient qui bientôt tombe dans le délire, auquel fait suite un collapsus croissant et irréparable, spécialement caractérisé par l'abaissement de la température et l'affaiblissement du pouls.

Enfin le hoquet survient, le vomissement est presque continu, le malade s'assoupit et meurt dans le coma ou en convulsions du cinquième au septième jour de la maladie, en présentant un tableau final des plus épouvantables.

Tel est à peu près le type clinique ordinaire de la fièvre jaune; néanmoins, comme il arrive dans toutes les maladies infectieuses, ce type est susceptible de variations si infinies et de complications si diverses qu'on peut dire que la fièvre jaune n'est jamais identique à elle-même.

Les *variations* les plus fréquentes et les plus remarquables qu'il convient de signaler, pour mieux comprendre certains faits que nous aurons à étudier bientôt, sont les suivantes : 1° Il est impossible de fixer un type thermique *spécifique* de la fièvre jaune; 2° l'*ictère* peut se manifester dès le début, mais il peut n'apparaître que pendant la convalescence et quelquefois très tard; 3° le *vomito* peut être précoce ou tardif, et, au lieu de devenir hémorragique, il peut rester bilieux pendant toute la maladie; 4° la mort, au lieu d'arriver du 5^e au 7^e jour, peut survenir dans les 48 heures (forme foudroyante), ou au contraire tarder jusqu'au 10^e ou 12^e jour.

Les *complications* les plus remarquables de la fièvre jaune sont : la dysenterie, les parotidites, les abcès et les éruptions furonculeuses qui apparaissent le plus souvent dans la dernière période de la maladie ou au début de la convalescence.

Les *rechutes* sont toujours graves et elles peuvent se manifester longtemps après le début de la convalescence. J'ai connu un cas où la rechute s'est produite après un mois.

Les *récidives* sont rares. Elles sont plus fréquentes après une attaque légère qu'après une grave, ce qui permet d'établir que, la guérison obtenue, l'homme acquiert lentement son immunité et reste, du moins pour un certain temps, parfaitement vacciné.

Au point de vue des *lésions anatomiques*, la fièvre jaune peut être considérée comme le type des *maladies stéatogènes*, parce que ce sont les lésions dégénératives qui y dominent.

En effet, voici les résultats de l'autopsie :

1° Dans les *centres nerveux* : des hyperhémies, des infiltrations séreuses, une congestion violente et des hémorragies des méninges et de la couche superficielle des organes cérébro-spinaux, avec un *maximum* dans la portion dorso lombaire de la moelle épinière, fait qui est rattaché par tout le monde à la *rachialgie*, un des symptômes initiaux et les plus caractéristiques de la fièvre jaune ;

2° Dans l'*appareil respiratoire* : ecchymoses des plevres et des poumons, et parfois catarrhe aigu de la trachée et des bronches ;

3° Dans l'*appareil circulatoire* : dégénérescence graisseuse du myocarde, péricardite séreuse ou hémorragie ;

4° Dans l'*appareil digestif* : l'*estomac* avec les signes d'une gastrite aiguë plus ou moins intense ; l'*intestin* avec sa muqueuse tantôt normale, tantôt hyperhémisée et même ulcérée dans les cas de longue durée ; le *foie* avec une dégénérescence graisseuse plus ou moins intense et générale, comparable souvent à celle qu'on observe dans l'empoisonnement par le phosphore ou par l'arsenic, et qui produit dans l'organe cet aspect si caractéristique qu'on a appelé de *feuille morte*, *vieux cuir*, *peau de chamois*, etc. ;

5° Les *ganglions mésentériques* sont tantôt tuméfiés, tantôt présentant leur volume, leur aspect et leur consistance normaux ;

6° Dans l'*appareil urinaire* : des néphrites aiguës plus ou moins graves avec dégénération graisseuse des épithéliums rénaux ; la *vessie*, presque toujours contractée, parfois congestionnée et contenant une petite quantité d'urine, habituellement albumineuse, rarement hémorragique ;

7° La *rate* est peu atteinte dans la fièvre jaune : elle garde presque toujours son volume normal, ne présentant une légère augmentation de volume que lorsque la maladie dépasse le huitième jour. Ce fait acquiert une certaine importance diagnostique, car il sert à établir une distinction radicale entre la fièvre jaune et tout le groupe des fièvres paludéennes ;

8° En ce qui concerne le *sang*, en plus de la considérable dissolution globulaire et la variabilité de sa richesse en *urée*, (de 0,05 jusqu'à 3,87 0/0), l'attention est principalement attirée par les hémorragies qui, par leur fréquence, leur gravité, et la multiplicité des voies par où elles se produisent, constituent un fait caractéristique de la fièvre jaune. Ces hémorragies peuvent

avoir lieu : *a*) par les solutions de continuité ou par les surfaces de la peau simplement dépouillée de l'épiderme; *b*) dans l'épaisseur de la peau intacte (pétéchies, pourpre, plaques violacées, etc.); *c*) dans le tissu sous-cutané et intramusculaire; *d*) dans l'épaisseur et à la surface des muqueuses externes (muqueuses oculopalpébrale, auriculaire, pharyngo-buccale, linguale, gingivale, nasale, etc.); *e*) dans l'épaisseur et à la surface de la muqueuse gastro-intestinale (déjections et vomissements noirs, forme hémorragique la plus caractéristique de la fièvre jaune); *f*) par les muqueuses urétrales, vésicales (très rare); *g*) dans l'épaisseur et à la surface des séreuses, des méninges cérébro-spinales et des divers organes parenchymateux.

En résumé, il n'existe donc aucune lésion véritablement pathognomonique de la fièvre jaune. La même tendance, si prononcée, à la dégénération graisseuse et à l'hématolyse, se retrouve dans bien d'autres maladies (empoisonnement par le phosphore, par l'arsenic, par l'alcool, fièvre typhoïde, typhus intermittent, scorbut, etc.). Il convient de remarquer encore que les mêmes altérations catarrhales de la muqueuse gastro-intestinale, les érosions de la muqueuse gastrique, l'hyperhémie des méninges et de certains parenchymes, bien que présentant dans la fièvre jaune une importance spéciale, ne sont pas du tout particulières à cette maladie, puisqu'on les observe dans beaucoup d'autres états morbides, tantôt comme lésions initiales, tantôt comme lésions secondaires.

Malgré cela, les altérations de la fièvre jaune donnent bien, par leur ensemble, comme le dit M. Jaccoud, « un critérium anatomique plus net et mieux défini que la plupart des maladies infectieuses ».

Quel est le processus et l'agent pathogénique d'une forme morbide aussi grave et aussi compliquée ?

A une époque bien reculée, une opinion très accréditée parmi les médecins attribuait la fièvre jaune aux influences malariques.

Peu à peu, on finit par admettre l'existence de quelque microbe spécifique, à la recherche duquel se sont fatigués vainement plusieurs bactériologistes.

Il serait absolument oiseux de discuter ici les résultats de ces études, dont la plupart sont négatives et fausses, et même quelquefois fantastiques et paradoxales.

Le Dr C. Sternberg¹, de Baltimore, auteur de la contribution étiologique la plus récente, la plus riche et la plus méthodique qu'on connaisse jusqu'à présent, déclare que le microbe spécifique de la fièvre jaune est encore à trouver, et il affirme qu'on doit reprendre *ab initio* toute la question.

Néanmoins, d'accord avec la plupart des auteurs, et en se basant non seulement sur les résultats négatifs fournis par l'examen bactériologique des viscères et du sang, mais encore sur le siège des principales manifestations morbides, M. Sternberg pense qu'il s'agit très probablement d'une infection locale, siégeant principalement dans l'estomac. C'est là que l'agent infectieux, encore inconnu, élaborerait ces substances toxiques, dont l'absorption par le sang donnerait lieu aux symptômes généraux caractéristiques de la fièvre jaune.

II

RECHERCHE ET ISOLEMENT DU MICROBE SPÉCIFIQUE DE LA FIÈVRE JAUNE DU MALADE ET DU CADAVRE

Mes premières recherches remontent au mois de février 1896. Ayant été appelé par l'Université de la République de l'Uruguay pour établir et diriger l'Institut d'hygiène expérimentale de Montévideo, un de mes principaux soins fut d'installer un petit laboratoire dans le Lazaret de l'île de Flores, située dans le fleuve « Rio de la Plata », à quelques lieues de Montévideo.

Dans ce lazaret, on voit tous les ans, pendant la saison d'été, quelques cas de fièvre jaune, chez des individus arrivant sur des bateaux marchands, de Rio-Janeiro ou de Santos, où d'ordinaire le typhus ictéroïde règne d'une façon plus ou moins intense, à l'état endémique.

Mon dessein était donc de commencer par des recherches d'orientation au lazaret de l'île de Flores avant de me rendre à Rio-Janeiro pour y travailler sur des matériaux plus abondants.

A l'île de Flores, grâce au bienveillant concours du Dr Devincenzi, médecin du lazaret, j'ai pu étudier soigneusement les trois cas suivants, dont deux suivis de mort.

1. *Report on the etiology and prevention of Yellow Fever.* Washington, 1890.

PREMIÈRE OBSERVATION : *James Murray*, de Manchester (Angleterre), âgé de 17 ans, garçon à bord du bateau marchand *Aymestrey*.

Arrivant du cap de Bonne-Espérance, il s'arrêta environ 30 jours à Rio-Janeiro, descendant à terre à plusieurs reprises. Il tomba malade pendant le voyage de Rio-Janeiro à Montévidéo, le 20 février, et mourut à l'île de Flores le 26 du même mois, à 8 heures du soir, c'est-à-dire après 6 jours de maladie.

Pendant la maladie il eut un seul vomissement noir abondant et trois grandes entérorragies le jour même de la mort.

Autopsie (faite dix-huit heures après la mort).

Aspect extérieur : rigidité cadavérique peu accentuée, couleur de la peau jaune clair, taches hypostatiques aux parties déclives.

Crâne : fortes adhérences entre la voûte crânienne et les méninges, qui apparaissent œdémateuses et congestionnées; la masse encéphalique et la moelle épinière présentent une couleur ictérique assez marquée.

Thorax : anciennes adhérences dans la cavité pleurale droite; fortes hypostases pulmonaires; cœur pâle et flasque; cavité péricardique contenant une sérosité de couleur fauve.

Abdomen : l'estomac rempli de gaz contient une assez grande quantité de liquide foncé, couleur rouge café, à réaction acide; la muqueuse très congestionnée présente de larges ecchymoses et des érosions épithéliales; les *intestins*, dilatés par les gaz, contiennent une grande quantité de matière foncée visqueuse; l'intestin *grêle* est peu modifié, mais le *colon* et le *gros intestin* se présentent congestionnés et avec des érosions qui en quelques points atteignent même la tunique musculaire. La réaction du liquide contenu dans le duodénum et dans le grêle est neutre; celle du colon est acide. Quelques ganglions du mésentère sont hypertrophiés; le *foie* semble un peu réduit de volume et présente une couleur jaune marquée, due à une évidente dégénération graisseuse; le parenchyme est très friable et presque exsangue; la vésicule biliaire, en apparence saine, contient environ 30 c. c. de liquide vert; le cholédoque est libre; la *rate* pèse 250 grammes, elle est flasque mais d'aspect normal; les *reins* sont fortement congestionnés; la *vessie* est contractée et contient un peu d'urine claire mais albumineuse.

Diagnostic anatomique : fièvre jaune.

Recherches microscopiques. — Me trouvant pour la première fois en présence d'une maladie dont les lésions anatomiques avaient leur siège principal dans l'appareil digestif, je dirigeai vers celui-ci mes premières investigations microscopiques. En voici le résultat.

Estomac : le liquide qu'il contient est rougeâtre, et dans un verre conique dépose un extrait couleur lie de vin, que surnage un liquide rouge foncé. L'examen du dépôt démontre la présence d'une énorme quantité de pigment sanguin, de gouttes de graisse, de grands amas de cellules épithéliales complètement dégénérées en graisse, et de microbes.

Intestin grêle : le liquide qu'il contient est couleur café, sans traces de sang rutilant; l'examen microscopique révèle la présence d'un pigment amorphe (sang décomposé), de globules blancs, de cellules épithéliales et de microbes. *Gros intestin* : le contenu en est à réaction alcaline et présente

une couleur terre de Sienna brûlée. Le tube intestinal est la portion où les lésions de la muqueuse semblent s'être manifestées avec le plus d'intensité. A l'examen microscopique, on n'y trouve aucune trace de résidu alimentaire, et toute la masse brunâtre est formée d'immenses grumeaux de pigment jaunâtre, au milieu desquels on voit de grandes quantités de leucocytes, des cellules épithéliales complètement dégénérées, réunies en grands lambeaux et colorées en jaune, des globules rouges plus ou moins altérés et des microbes.

L'examen du sang ne révèle rien d'intéressant, en dehors d'une profonde altération de toutes les hématies.

Recherches bactériologiques. — Avec le sang, les humeurs et tous les viscères, je fais une grande quantité de cultures dans des milieux nutritifs variés et, après un long et patient travail de sélection, je parviens à isoler en cultures pures sept variétés microbiennes, qu'une étude ultérieure m'a permis d'identifier avec les espèces suivantes, classées par ordre de fréquence.

1^o *Proteus vulgaris*; 2^o *Coli-bacille*; 3^o un *bacille fluidifiant*; 4^o un *diplocoque fluidifiant*; 5^o *Bacille pseudo-typhique*, qui présente tous les principaux caractères morphologiques et biologiques du vrai bacille d'Eberth; 6^o *Bacille pyocyanique*; 7^o *Bacille chromogène*.

Après une étude détaillée de ces sept espèces microbiennes, surtout de l'espèce n^o 5, je fus convaincu qu'on ne pouvait attribuer à aucune d'elles une signification étiologique quelconque dans la fièvre jaune, et, par conséquent, je les considérai, surtout le *proteus* et le *colibacille*, comme les agents d'une infection mixte secondaire.

OBSERVATION II. — *Carl Jensen*, de Bergen (Norvège), âgé de 23 ans, mécanicien à bord du bateau marchand *Munin*.

Il tomba malade le 20 mars, deux jours après avoir quitté le port de Rio-Janeiro, où il était resté sept jours, mais sans descendre à terre. Le *Munin* s'était approvisionné à Rio, d'eau, de légumes, de viande et de lest.

La maladie débuta par un frisson intense qui dura deux heures.

Le lendemain se manifestèrent la céphalée, la rachialgie et les vomissements bilieux, qui durèrent tout le troisième jour. Le quatrième jour, il survint une rémission telle de tous les symptômes morbides, que le malade tout à fait maître de lui, se considéra comme guéri. Mais le cinquième jour, il fut pris de vomissements de sang abondants et répétés, l'anurie se déclara et la nuit survint le délire.

Transporté le sixième jour à l'hôpital du lazaret, il présentait déjà un ictère intense, l'haleine fétide, la langue saburrale et ulcérée, le pouls filiforme et irrégulier, la température axillaire à 37^o 5.

Je pratique une incision aseptique à l'extrémité d'un doigt, et je recueille plusieurs gouttes de sang que j'ensemence dans le bouillon et à la surface de différents milieux nutritifs.

A sept heures du matin du septième jour (26 mars), le patient succomba dans le coma.

Autopsie (faite 2 heures après la mort).

Aspect extérieur : cadavre encore chaud ; peau tachée par places, de couleur jaune serin ; zones hypostatiques étendues dans toutes les parties déclives.

Crâne : masse céphalique d'aspect normal, œdème méningé de couleur ictérique.

Thorax : *poumons* normaux avec hyperhémie et léger catarrhe de la trachée et des grosses bronches ; *cœur* normal contenant du sang en grande quantité encore liquide ; *péricarde* avec une petite quantité de transudation séreuse, jaunâtre.

Abdomen : *estomac* rempli de gaz, fortement congestionné et contenant une petite quantité de liquide rougeâtre ; *intestin grêle* presque vide, quelque peu congestionné et offrant sur plusieurs points des déchirures épithéliales.

Ganglions du mésentère : normaux.

Foie de volume et de consistance normaux, de couleur jaune et riche en sang. La vésicule biliaire contient un c. c. d'un liquide verdâtre, assez visqueux, mais le conduit cholédoque est complètement libre.

Rate quelque peu augmentée de volume, de couleur foncée, dure et résistante au toucher.

Reins avec les signes anatomiques d'une néphrite aiguë très intense.

Vessie très contractée, presque cachée derrière le pubis, contient 100 c. c. d'urine trouble, albumineuse et hématurique.

Diagnose anatomique : fièvre jaune.

Analyse chimique du sang : richesse en urée = 3,35 0/00¹.

Recherches bactériologiques : Je prépare de nombreuses cultures de tous les tissus, de toutes les humeurs et de toutes les cavités du cadavre, dans les milieux nutritifs les plus variés.

Le résultat de l'étude des colonies et de leur isolement, faite dans le laboratoire même de l'île de Flores, pendant 18 jours consécutifs, fut le suivant. Du sang, extrait du doigt du malade la veille de sa mort, ainsi que du sang du cadavre, de la rate, du foie, des poumons, de l'urine et de la bile, j'isole en culture pure et en certaine quantité un bacille, qui, de prime abord, me paraît présenter des caractères intéressants et dignes d'attention,

1. Le procédé analytique employé habituellement dans toutes mes recherches pour la détermination de l'urée du sang, est le suivant :

Une fois obtenu l'extrait alcoolique du sang, je l'évapore jusqu'à siccité et je reprends avec de l'alcool absolu et froid. Dès que l'extrait alcoolique est évaporé, je le redissous dans l'eau et le précipite avec du sous-acétate de plomb ; je filtre et élimine l'excès de plomb avec un courant de H₂S ; je refiltre pour le PbS et concentre le liquide au bain-marie, jusqu'à peu de centimètres cubes. Ensuite, je dose l'urée avec l'hypobromite. (Voyez : *Encyclop. Chim. de Frémy*. Tom. IX, II sec., page 175.)

et que les études ultérieures m'ont fait d'abord soupçonner, puis considérer comme l'agent spécifique de la fièvre jaune.

Ce microbe se trouvait, dans les reins et dans les sécrétions de la trachée et des bronches seulement, associé au *coli-bacille*.

Je ne pus parvenir à l'isoler d'aucune des nombreuses cultures en plaque faites avec le contenu gastro-intestinal, où plusieurs variétés de colibacilles dominaient seules à l'état de pureté absolue.

Une étude rapide et attentive des propriétés biologiques et morphologiques de ce microbe me l'ayant bientôt signalé comme une espèce tout à fait nouvelle, caractéristique et intéressante, je voulus profiter des conditions exceptionnellement favorables où je me trouvais, pour découvrir le nouveau microbe dans le canal digestif, et le distinguer des coli-bacilles qui y étaient presque en culture pure.

Mais toutes mes recherches furent infructueuses, bien que les conditions de pénétration m'aient paru des plus favorables. Je conclus de cet échec que le microbe de la fièvre jaune n'a certainement pas son *habitat* favori dans le tube digestif.

Nous verrons plus tard comment cette première découverte s'accorde parfaitement avec la théorie pathogénique de la fièvre jaune, qui a pris peu à peu corps avec les résultats de mes recherches.

OBSERVATION III. — *Rasmus Hille*, de Bergen (Norvège), âgé de 32 ans, matelot du même bateau marchand *Munin*.

Il tomba malade le même jour que son camarade, présentant à peu près les mêmes phénomènes morbides, avec cette seule différence que le vomissement se maintint bilieux et que, par suite, il n'y eut pas de gastrorrhagie.

Il débarqua dans l'île de Flores le sixième jour de la maladie, avec des symptômes généraux bien atténués et une température axillaire de 38°0.

Le jour suivant (26 mars), à 8 heures du matin, la température était 37°8; le patient se plaignait cependant de céphalalgie, rachialgie et des douleurs épigastriques.

Je pratique une petite saignée à l'extrémité d'un doigt. — Je recueille aseptiquement de l'urine, et je fais des cultures très nombreuses avec les excréments.

Les cultures pratiquées avec le sang furent complètement stériles; celles de l'urine, qui était très albumineuse, donnèrent deux variétés de *coli-bacille* et un gros *coccus*; celles des déjections donnèrent le *coli-bacille* et une grosse bactérie fluidifiante.

Le jour suivant, le malade était tout à fait apyrétique, et entra en pleine convalescence.

Ces constatations faites à l'île de Flores, et trois mois d'études à Montévidéo m'ayant confirmé dans l'idée que j'avais en main le microbe spécifique, je résolus de me rendre à Rio-Janeiro même, pour y trouver des matériaux d'étude plus abondants. J'avais déjà, à ce moment, pour faire la diagnose rapide de mon bacille, que je désignerai provisoirement sous le nom de *bacille ictéroïde*, un procédé très simple que je décrirai plus loin, qui permet de le retrouver dans les cadavres, où il est rare, et d'ordinaire mêlé à bien d'autres espèces microbiennes, en particulier au *coli-bacille*, avec lequel il est très facile de le confondre.

En outre, j'ai toujours procédé par ensemencements dans du bouillon avec 2 0/0 de lactose, additionné de carbonate de chaux. Le *bacille ictéroïde* attaque faiblement la lactose, et ne produit cependant pas une fermentation nette, ce qui le distingue immédiatement du *coli-bacille*. Il faut seulement se méfier de son mélange fréquent avec le *streptocoque*. Ni le *bacille ictéroïde* ni le *streptocoque*, cultivés séparément dans les bouillons *Perdrix*, ne produisent une fermentation apparente, tandis que, réunis, ils dégagent d'abondantes bulles d'acide carbonique.

C'est grâce à cette technique que j'ai pu, à Rio, recueillir en peu de temps d'abondants documents, que j'ai ensuite étudiés avec plus de loisir, dès mon retour à Montévidéo.

Au moment de mon arrivée à Rio-Janeiro, le 9 juin de l'année dernière, l'épidémie de fièvre jaune était en rapide déclin. Grâce à l'inoubliable courtoisie de M. le docteur *C. Seidl*, directeur de l'hôpital Saint-Sébastien, je pus immédiatement installer mon laboratoire de voyage dans cet établissement réservé aux malades de fièvre jaune. Avec le concours bienveillant de MM. les docteurs *Fr. Fajardo* et *M. Couto*, j'ai pu, en juin et juillet, étudier soigneusement, au point de vue clinique, bactériologique et anatomo-pathologique, 10 malades de fièvre jaune typique.

De ces dix, un seul guérit après avoir été dans des conditions très graves; voici son observation :

OBSERVATION IV. — *Alexandre Krackevitch*, âgé de 44 ans, menuisier, de Varsovie (Pologne), demeurant à Rio-Janeiro depuis 5 ans et demi.

Il entre à l'hôpital Saint-Sébastien le 10 juin, présentant déjà depuis 4 jours les symptômes de la fièvre jaune, avec une température de 39°, 6',

albuminurie, gastralgie et rachialgie. Le 11, vomissements muqueux, et fréquentes épistaxis, pendant que le pouls baissait de plus en plus. Malgré cela, la température présentait, le 12, une grande rémission, et redevenait normale le 13.

Mais le même jour apparaît le *vomito-negro* abondant et l'anurie commence; le 14, la température remonte à 37°,8', la petite quantité d'urine est fortement albumineuse et le malade présente du délire.

Je pratique une petite saignée aseptique au bout d'un doigt et je fais plusieurs cultures du sang; je pratique aussi une ponction exploratrice du foie et j'en retire une petite quantité de suc hépatique avec lequel je fais plusieurs ensemencements : toutes ces cultures restent stériles.

Le jour suivant (15), le patient est complètement anurique, en proie à un violent délire, pendant que la température oscille entre 37°,4 et 37°,1.

Je pratique de nouveau des piqûres au bout du doigt et au foie, et je fais des cultures variées avec des tubes de gélose ensemencés de suc hépatique : j'obtiens quelques colonies appartenant à deux espèces microbiennes dont l'une, très rare, est le *b. ictéroïde*.

Le 16, le délire diminue et l'urine reparait : les jours suivants, l'amélioration s'accroît; le 19, l'ictère général apparaît; le 26, l'urine n'est plus albumineuse; le patient quitte l'hôpital, complètement guéri.

OBSERVATION V. — *Silverio J. Lopez*, Portugais, âgé de 22 ans, habitant Rio-Janeiro depuis 8 mois.

Le 12 juin, il est pris de frissons, de rachialgie et de céphalée. Il entre le 14 à l'hôpital.

Le 15, commencent le *vomito negro* et l'anurie; le 16, une légère amélioration de tous les symptômes se produit; mais, vers le soir du 17, les conditions s'aggravent de nouveau et le patient meurt presque subitement à 11 heures de la nuit, après une maladie d'environ 5 jours.

Autopsie : faite 8 heures après la mort, peau de couleur jaune diffuse.

Thorax : abondant exsudat, séreux, jaunâtre, dans le *péricarde*; dégénération graisseuse du *cœur*; *poumons* normaux.

Abdomen : *estomac* avec les lésions de la gastrite aiguë et contenant du liquide sanguinolent; *intestins* un peu hyperhémisés; *foie* couleur feuille morte; *vésicule biliaire* presque vide; *rate* un peu tuméfiée; *reins* néphritiques; *vessie* contractée et contenant une très petite quantité d'urine albumineuse.

Recherches bactériologiques : je prépare une grande quantité de cultures sur gélose, gélatine et bouillon lactosé. Dans tous ces milieux nutritifs beaucoup d'espèces microbiennes, bactéries *coliformes*, *streptocoques*. Le rein seul présente en outre plusieurs colonies du *b. ictéroïde*.

Analyse chimique du sang : urée = 4,35 0/00.

OBSERVATION VI. — *Romeu Ferreira*, noir, de Saint-Paul (Brésil), âgé de 11 ans, habitant Rio depuis 5 mois.

Le 14 juin, il présente les premiers symptômes; mais si légers qu'il ne vint à l'hôpital que le 16 à 9 heures 30 du soir, avec une température de 37°,7. Le lendemain (17), l'état semble s'améliorer : la température

axillaire était de 37°, 0. La nuit du 17 au 18, il dormit tranquillement; mais, vers le jour, la température monta à 39°, 1. A 4 heures du matin, l'enfant eut soif et se leva pour boire un verre d'eau : à peine avait-il mis le pied par terre qu'il fut pris d'un abondant vomitonégro, se replia sur lui-même et tomba mort, comme foudroyé, après 4 jours de maladie.

Autopsie : (faite 3 heures après la mort), couleur ictérique marquée aux sclérotiques.

Thorax : dégénération graisseuse du myocarde; poumons normaux.

Abdomen : estomac congestionné et rempli de sang; intestins normaux, foie hypertrophié et d'une couleur jaune caractéristique; rate un peu augmentée de volume; reins congestionnés; vessie fortement contractée et vide; ganglions lymphatiques du mésentère énormément hypertrophiés.

Analyse chimique du sang : urée = 1,16 0/00.

Recherches bactériologiques : les nombreuses cultures, pratiquées avec le sang, avec tous les organes et le contenu gastrique et intestinal, donnèrent pour résultat la présence d'une seule variété de coli-bacille, en quantité extraordinaire : pas d'autre espèce microbiene.

OBSERVATION VII. — Emmanuel Dominici, Italien, âgé de 8 ans, habitant Rio-Janeiro depuis 4 ans; entre à l'hôpital très malade, le 17 juin, à 4 heures de l'après-midi, avec une température de 39°, 5 et avec vomito negro.

Pendant la nuit, il entre en coma et meurt à 8 heures du matin, avec une température de 36°, 2.

Autopsie : (faite immédiatement après la mort).

Thorax : cœur graisseux; abondant liquide péricardique de couleur jaune; catarrhe broncho-trachéal; poumons normaux.

Abdomen : estomac congestionné, avec plusieurs taches ecchymotiques et contenant une petite quantité de liquide brunâtre; intestins diarrhéiques; foie augmenté de volume, de couleur feuille morte; rate d'aspect normal; reins congestionnés; vessie remplie d'urine albumineuse.

Recherches bactériologiques. — Avec tous les tissus, cultures très pures et extraordinairement abondantes de streptocoques; seules, les cultures de l'urine et de la bile restèrent stériles. Le contenu de l'estomac et de l'intestin, donna, comme toujours, des cultures presque pures de colibacilles, avec plusieurs streptocoques et quelque gros diplocoques fluidifiants.

Analyse chimique du sang : urée 2,50 0/00.

Si je n'avais pas été préparé par mes recherches précédentes à cette apparente surprise, j'aurais été désappointé par le résultat bactériologique dans ce cas. En effet, sans la diagnose clinique et anatomique de fièvre jaune, cet enfant aurait pu être considéré logiquement comme étant mort d'une véritable septicémie streptococcique, de même que le petit nègre de l'observation précédente pouvait être considéré, d'après le résultat bactériologique, comme ayant succombé à une septicémie coli-bacillaire.

Dans ces deux cas, il fut donc impossible de trouver trace du *b. ictéroïde*.

OBSERVATION VIII. — *Sadi Jarbar*, Arabe, ouvrier, âgé de 28 ans. Reçu à l'hôpital Saint-Sébastien, le 17 juin, dans des conditions générales graves : entérorrhagies abondantes, figure congestionnée, langue saburrale. Le 18, beaucoup d'albumine dans l'urine. Le 19, délire avec température axillaire de 37°,7 : urine rare et pouls faible. J'ensemence le sang du doigt dans des tubes de gélose et de bouillon.

A 4 heures de l'après-midi du même jour, je fais deux ponctions exploratoires avec la grosse aiguille d'une canule aseptique dans la région hépatique.

Par la première je retire une petite quantité de suc hépatique que je sème sur plusieurs tubes de gélose ; par la seconde, je tombe dans la vésicule biliaire et j'en extrais 10 c. c. de bile très fluide, de couleur vert foncé, que je sème aussi dans différents milieux nutritifs. Le matin suivant, après un séjour d'environ 18 heures dans l'étuve à 37°, tous les bouillons étaient troubles et les cultures sur gélose inclinée donnaient le résultat suivant : les ensemencements du sang présentaient quelques rares colonies isolées ; ceux du suc hépatique présentaient environ 50 colonies pour chaque goutte de suc ensemencé ; les cultures de la bile présentaient une quantité innombrable de colonies.

Toutes ces colonies se trouvaient à l'état de pureté absolue et, le soir du même jour, je les avais déjà diagnostiquées comme appartenant au *b. ictéroïde*.

Cependant le malade commençait à présenter une légère amélioration, et le 20, le délire s'était presque calmé. Mais, le 21, se manifestèrent d'abondantes décharges diarrhéiques, accompagnées d'un état adynamique général et d'anurie ; le 22, la diarrhée prit le caractère dysentérique et le patient mourut à 9 h. 30 le lendemain matin.

A l'exception du premier jour de son entrée à l'hôpital, pendant lequel la température du malade oscille entre 37°,7 et 37°,2, elle fut toujours au-dessous de la normale, ainsi qu'il résulte du tableau suivant.

Jun	17	18	19	20	21	22	23
Matin	37.7	36.8	36.2	37.8	35.4	35.0	34.9
Soir	37.2	36.4	36.3	36.0	35.8	35.5	»

Autopsie : (faite 2 heures après la mort). Légère couleur ictérique générale.

Thorax : absence d'exsudat péricardique ; cœur flasque et dégénéré ; le sang encore liquide et chaud se coagule dans la pipette, laissant en liberté un liquide séreux, de couleur jaune intense ; peu de mucosité broncho-trachéale ; poumons sains.

Abdomen : estomac congestionné et presque vide ; intestins avec les lésions d'une entérite desquamative aiguë, contenant un liquide muqueux, jaunâtre ; foie de dimensions normales, légèrement jaune, couleur feuille morte foncée, et très congestionné ; vésicule biliaire remplie de bile fluide ; rate flasque,

mais d'aspect normal; reins néphritiques; vessie fortement contractée et contenant quelques gouttes d'urine trouble, floconneuse et albumineuse.

Analyse chimique du sang : urée 3,65 0/00.

Recherches bactériologiques. — Quoique, dans ce cas, la diagnose bactériologique eût été déjà établie pendant la vie, je pratiquai avec le cadavre, comme d'ordinaire, une grande quantité de cultures.

Les résultats furent les suivants : des mucosités trachéales, du sang, du foie, de la bile, de la rate, des reins et de l'urine, j'obtins en culture presque pure une grande quantité de *b. ictéroïde*, associé à une égale quantité de *staphylococcus aureus*.

Des mucosités trachéales, j'isolai en outre le *coli-bacille* et une *torule*.

Les cultures du contenu gastrique et intestinal, comme toujours, ne donnèrent autre chose que le *coli-bacille* à l'état de pureté.

Il faut remarquer que dans ce cas, l'examen bactériologique pratiqué pendant la vie, permet d'isoler le *bacille ictéroïde* en culture pure, tandis que celui pratiqué après la mort établit l'existence d'une infection mixte.

OBSERVATION IX. — *Antoine Ferreira*, Portugais, ouvrier, âgé de 24 ans. Habitant Rio-Janeiro depuis quinze jours.

Le 15 juin il entre à l'hôpital avec de fortes douleurs sur différentes parties du corps, surtout à l'épigastre, beaucoup d'albumine dans l'urine et la langue très rouge. La température est à 39°,1. Le lendemain, 16, la température oscille entre 38°,4 et 37°,8, mais les vomissements bilieux deviennent de plus en plus fréquents; le 19 surviennent de fortes gastrorhagies et des hémoptysies, et la température oscille entre 37°,0 et 37°,5.

Le 20, apparaissent le délire et le premier *vomitonegro* : le thermomètre marque 37°,5, anurie absolue depuis 24 heures.

Je pratique une petite saignée aseptique au bout du doigt et une ponction exploratrice du foie, mais toutes les cultures restent stériles.

Le patient meurt à minuit, le 21, après plusieurs accès d'urémie, avec température axillaire de 36°,5.

Autopsie (faite 8 heures après la mort).

Thorax : cœur flasque avec un peu de liquide péricardique; léger catarrhe broncho-trachéal; *poumons* normaux.

Abdomen : estomac rempli de sang noirâtre, avec muqueuse excessivement congestionnée et tuméfiée; intestins congestionnés; foie exsangue et couleur feuille morte; rate flasque et un peu tuméfiée; reins néphritiques; vessie contenant une abondante quantité d'urine albumineuse; ganglions lymphatiques du mésentère normaux.

Analyse chimique du sang : urée = 2.63 0/00.

Recherches bactériologiques. — La plupart des cultures de tous les viscères et du sang, faites sur des milieux solides, restent stériles. Seules les cultures au bouillon-lactose, largement ensemencées avec du sang, du foie, de la rate et des reins, me donnent un même bacille, très petit. D'un seul tube de gélose, parmi les six semés avec le matériel recueilli du rein, je parviens à obtenir en culture pure le *b. ictéroïde*; les autres restent absolument stériles.

OBSERVATION X. — *Caroline Pires*, Portugaise, âgée de 39 ans.

Habitant Rio-Janeiro depuis 5 mois.

Elle tombe malade le 15 juin et est reçue à l'hôpital, le 19, dans un état très grave, présentant déjà l'ictère, le *vomito*, la fièvre (38°,0) et des douleurs généralisées.

Le 20 surviennent l'adynamie et le délire; suit le *vomito*, et la température axillaire est à 39°,0. A quatre heures de l'après-midi du même jour, je retire aseptiquement du sang d'un doigt, et je l'ensemence sur plusieurs milieux nutritifs; je fais la même chose avec un peu de suc hépatique. Toutes ces cultures restent stériles.

La malade meurt en coma le 21, à trois heures du matin, après 6 jours de maladie, complètement anurique et avec une température de 37°,0.

Autopsie (faite 6 heures après la mort).

Thorax: léger *catarrhe* bronchique, avec congestion *pulmonaire*, une petite quantité de liquide couleur jaune dans le *péricarde*.

Abdomen: *estomac* congestionné, contenant un peu de liquide brunâtre; *intestins* normaux; *foie* feuille morte; *rate* petite, normale; *reins* congestionnés; *vessie* contractée et presque vide.

Analyse chimique du sang: urée = 4,75 0/00.

Recherches bactériologiques. — Plus compliquées et plus difficiles que toutes les autres, à cause de la multitude des espèces rencontrées, elles n'ont donné aucun résultat quant à la découverte du *bacille ictéroïde*.

Ce fait est d'autant plus remarquable qu'à peine 12 heures avant la mort, les cultures, pratiquées avec le sang et le suc hépatique, étaient restées stériles.

Cela prouve que les infections mixtes secondaires firent irruption dans l'organisme et s'y développèrent avec une rapidité exceptionnelle, peu d'heures avant la mort. Elles en ont peut-être été la cause immédiate.

OBSERVATION XI. — *Augusta Lehman*, de la Pologne russe, domestique, âgée de 25 ans. Habitante Rio-Janeiro depuis 11 jours.

Le 21 juin, après 3 jours de maladie, elle est amenée à l'hôpital en état très grave.

Elle présente le *vomito*, la langue hémorragique, le délire, diminution de l'urine avec beaucoup d'albumine, et 40° de température.

Après son entrée à l'hôpital, la température commence à baisser sans interruption; le 22, le hoquet continu et une céphalalgie intolérable surviennent; entre le 23 et le 24, apparaissent l'anurie, le pouls irrégulier, le délire, et la température descend à 35°. Il se manifeste une tuméfaction correspondant à la région parotidienne gauche (parotidite aiguë). Le 25, la température remonte un instant à 37°,7', mais l'état général reste invariable; le 26, la température redescend à 35°, et, à 4 heures de l'après-midi, la patiente meurt en état comateux, après 7 jours de maladie.

Autopsie: (faite immédiatement après la mort). Couleur jaune citron intense de toute la peau.

Thorax: léger *catarrhe* bronchique diffus, avec les *poumons* un peu oedémateux; *cœur* flasque avec peu de liquide dans le *péricarde*.

Abdomen : estomac congestionné contenant du sang noirâtre ; *intestins* presque normaux ; *foie* couleur jaune cire, compact, exsangue ; *vésicule biliaire* remplie de bile dense, filante, couleur vert-bouteille ; *rate* petite et normale ; *reins* ayant l'aspect de la néphrite aiguë ; *vessie* contractée et contenant quelques gouttes d'urine trouble et albumineuse.

Analyse chimique du sang : urée = 4,58 0/00.

Recherches bactériologiques. — Toutes les cultures exécutées avec le sang, la rate, les reins, la bile, le liquide péricardique, ou restent stériles, ou donnent du *staphylocoque doré*. De l'urine on isole le *staphylocoque doré* et le *colibacille*. Les recherches bactériologiques pratiquées avec le *foie* ont présenté un intérêt exceptionnel. En effet, les nombreux ensemencements restèrent tous stériles à l'exception d'un seul, fait avec 3 c. c. de suc hépatique dans du bouillon lactosé.

J'y trouve un bacille que sa forme en massue me fait prendre pour le *b. ictéroïde*, qui présente en effet souvent, surtout lors de ses premiers passages dans le bouillon, et après quelques jours de culture, une tendance marquée à prendre des formes dégénératives : mais je ne pus réussir d'abord à le transporter sur ses milieux nutritifs ordinaires. C'est seulement à mon retour à Montévidéo, qu'après avoir épuisé, sans aucun résultat, mes moyens de recherche, j'inoculai toute la culture originaire, en partie sous la peau et en partie dans la veine auriculaire d'un petit lapin, auquel, en outre, je pratiquai l'inoculation sous-cutanée de 1 centimètre cube d'une forte toxine de *coli-bacille*, que je répétais deux jours de suite. Le sixième jour, le lapin mourut par infection mixte de *bacille ictéroïde*, que je pus isoler en culture pure, et de *staphylocoque doré*.

Les cultures pratiquées avec le suc parotidien du cadavre, donnèrent à l'état de pureté le même *staphylocoque doré*. Les mucosités trachéales contenaient aussi le *staphylocoque doré* et le *coli-bacille*. Dans ce cas donc, il y avait eu intoxication générale, déterminée par un nombre relativement très réduit de microbes spécifiques, et qui avait favorisé une invasion secondaire de *staphylocoque doré*.

OBSERVATION XII. — *Paul Barreiro*, Espagnol, ouvrier, âgé de 27 ans. Habitant Rio-Janeiro depuis 14 mois.

Il fut reçu à l'hôpital le 1^{er} juillet, après 40 jours de maladie et avec les symptômes suivants : céphalalgie, photophobie, gastralgie et hépatalgie, albumine dans les urines, langue saburrale, pouls irrégulier, vomissements muqueux verdâtres, et température axillaire de 38°,5. Pas de changement jusqu'à la mort, survenue le 3 juillet, à 3 heures 15 minutes du matin, avec une température de 39°,3 et après 12 jours de maladie environ.

Autopsie : (faite 6 heures après la mort). Peau avec de vastes suffusions sanguines et de larges zones couleur jaune intense, spécialement à la figure, au cou et à la poitrine.

Thorax : un peu de liquide dans le péricarde ; cœur flasque contenant du sang très foncé, encore fluide ; trachée extraordinairement congestionnée ; la muqueuse présente une couleur rouge vin dans toute son épaisseur et elle est recouverte d'un léger exsudat catarrhal.

Abdomen : l'estomac est congestionné et contient une petite quantité de matière biliaire; les *intestins* sont presque normaux; le *foie* est très résistant, compact, exsangue, presque dur, de couleur jaune vif; la *vésicule biliaire* contient une bile tellement épaisse qu'à grand'peine elle put être aspirée avec les pipettes Pasteur ordinaires; la *rate* est très grosse, congestionnée et friable; les reins sont néphritiques; la *vessie* contient un peu d'urine trouble et albumineuse.

Analyse chimique du sang : urée = 4,19 0/00.

Recherches bactériologiques. — Les nombreuses cultures faites avec un abondant matériel extrait du sang, du foie, de la bile, de la rate et de l'urine, restèrent tout à fait stériles; des reins j'isolai diverses colonies d'un bacille semblable à celui du choléra des poules et très pathogène pour les lapins.

Seulement deux tubes de gélose, ensemencés avec du sang du cœur, présentèrent dans le liquide de condensation, le développement d'une culture diffuse, peu abondante, constituée par des bacilles identiques à ceux de la fièvre jaune, mais dont l'accroissement s'arrêta bientôt.

Il ne me fut pas possible d'obtenir à Rio-Janeiro des passages successifs de ces dernières cultures, et ce fût seulement après mon retour à Montévidéo, grâce à un artifice analogue à celui employé dans le cas précédent, que je pus identifier le microbe, si péniblement isolé, avec celui de la fièvre jaune

OBSERVATION XIII. — *Emmanuel Rodriguez de Carvalho*, Portugais, ouvrier, âgé de 17 ans. Habitant Rio Janeiro depuis 20 jours.

Il est reçu à l'hôpital le 1^{er} juillet, à 9 heures du matin, avec une température de 37°,7, étant déjà au quatrième jour d'une maladie qui présente tous les symptômes de la fièvre jaune, c'est-à-dire : céphalalgie, langue saburrale, rachialgie, vomissement bilieux, douleur épigastrique et albumine dans les urines.

Le soir, la température monte à 38°,6; le lendemain apparaît le *vomito*, mais le patient urine encore très bien (950 gr. d'urine en 12 heures), sa température oscillant entre 37°,3 et 37°,4. Le 3 juillet, tous les symptômes s'aggravent, l'anurie commence (100 gr. d'urine en 17 heures), et il survient du sub-délire accompagné de tous les symptômes urémiques, tandis que le *vomito* s'arrête.

On pratique le cathétérisme vésical, mais sans trouver d'uriné dans la vessie; la température se maintient toujours entre 37°,3 et 37°,2.

Le matin du 4, le malade entre en délire et présente une hypothermie de 36° : grâce à un nouveau cathétérisme, on extrait une certaine quantité d'urine contenant beaucoup d'albumine; mais bientôt la respiration devient dyspnéique, la température descend rapidement, et le malade meurt à cinq heures de l'après-midi après 8 jours de maladie.

Autopsie : (faite immédiatement après la mort). Couleur généralisée jaune paille, avec de nombreuses taches rougeâtres distribuées en différentes parties du corps.

Thorax : cœur flasque, contenant du sang encore fluide; abondant exsudat muco-hémorragique le long du canal respiratoire; tissu pulmonaire sain.

Abdomen : estomac congestionné et ecchymotique, presque vide ; *intestins* d'aspect normal ; *foie* exsangue, compact, dur, de couleur jaune vif ; *vésicule biliaire* contenant un peu de bile, fluide et noirâtre ; *rate* un peu augmentée de volume, congestionnée, flasque et friable ; *reins* néphritiques ; *vessie* contenant environ 100 gr. d'urine, claire, mais albumineuse.

Analyse chimique du sang : urée = 1,26 0/00.

Recherches bactériologiques. — Les cultures, pratiquées, comme toujours, en grand nombre et largement, donnèrent les résultats suivants : du *sang* on obtint quelques colonies de *colibacille* et de *staphylocoque blanc* ; du *foie*, diverses colonies de *colibacille* ; de la *bile*, aucune ; de l'*urine*, plusieurs colonies de *staphylocoque doré*, *blanc*, et de *coli-bacille* ; des *mucosités trachéales* une quantité innombrable de colonies colibacillaires et d'une bactérie capsulée. La recherche du *b. ictéroïde* resta donc négative dans ce cas.

Par des procédés appropriés, il a donc été possible d'isoler en grande quantité, de cadavres de sujets morts de fièvre jaune, un microbe spécial, avec des caractères nouveaux, bien définis et tels qu'ils le rendent facile à reconnaître entre tous les autres observés et décrits jusqu'à présent.

Ce résultat positif n'a été obtenu, dans nos recherches, que 7 fois sur 12 cas (on doit éliminer le cas de l'observ. III puisqu'il s'agit d'un convalescent).

Dans quelques cas plus rares, on peut aussi isoler le microbe spécifique pendant la vie.

Les raisons qui expliquent pourquoi l'isolement du microbe spécifique ne peut se faire dans tous les cas de fièvre jaune sont faciles à comprendre :

1° Le *b. ictéroïde*, au commencement et pendant la maladie, se multiplie très peu dans l'organisme humain, et il suffit (comme nous le démontrerons dans un travail ultérieur) d'une petite quantité de *toxine* pour provoquer chez l'homme le tableau complet et très grave de la maladie.

En second lieu, il semble que la toxine, soit directement, soit indirectement, par l'intermédiaire des lésions profondes qu'elle détermine surtout dans les muqueuses digestives et dans le foie, facilite extraordinairement la production d'infections secondaires de toute nature.

Ces infections secondaires prennent souvent le type de véritables septicémies à *coli-bacille*, à *streptocoque*, à *staphylocoque*, etc., capables de tuer par elles-mêmes le patient, et il est à supposer qu'il en a été ainsi dans les observ. VI, VII, XI et XIII.

Enfin, il s'agit quelquefois d'associations mixtes tellement multiples que, non seulement elles attaquent ou même chassent les microbes spécifiques qui, comme nous le verrons ailleurs, sont très sensibles aux phénomènes d'antagonisme, mais elles peuvent aussi, surtout dans la période agonique, transformer le malade en une véritable culture de presque toutes les espèces microbiennes intestinales, ainsi que cela est peut-être arrivé dans les observ. I et X.

En tout cas, elles rendent toujours difficile la recherche du microbe spécifique, puisque ce dernier ne se trouve jamais seul dans l'organisme.

En effet, même dans les observ. II, VIII, IX et XI, qui peuvent être considérées comme les plus pures au point de vue bactériologique, on a toujours constaté dans le parenchyme rénal la présence du *coli-bacille*, du *staphylocoque doré* et d'autres microbes indéterminés.

Cette tendance aux invasions microbiennes secondaires dans la fièvre jaune est si prononcée que, comme nous le verrons plus tard, elle peut s'observer, non seulement dans les affections expérimentales chez les animaux, mais dans les intoxications expérimentales obtenues chez l'homme.

On doit donc en conclure que, sauf quelques cas rares, comme celui des observ. II, VIII, dans lesquels le *b. ictéroïde* a été trouvé dans l'organisme en grande quantité et à l'état de pureté relative, la recherche et l'isolement du microbe de la fièvre jaune présentent en général des difficultés techniques bien supérieures à celles que nous sommes habitués à rencontrer dans les autres maladies aiguës.

Enfin, nos recherches ayant démontré que le *b. ictéroïde* se trouve dans le sang circulant et à l'intérieur des tissus, et qu'on n'arrive jamais à le mettre en évidence dans le contenu gastro intestinal, on doit en déduire que, contrairement à ce qu'on suppose aujourd'hui, le virus de la fièvre jaune ne réside pas dans le tube digestif, et que son poison s'absorbe peut-être à travers les parois intestinales, mais est fabriqué à l'intérieur des organes et dans le sang même.

Les recherches expérimentales ultérieures nous ont démontré, en effet, que l'important cortège de phénomènes intestinaux de la fièvre jaune est dû exclusivement aux propriétés vomitives,

nécrosantes, et hémorragipares, de la toxine spécifique, fabriquée et circulant dans l'organisme.

III

RECHERCHE DU MICROBE DE LA FIÈVRE JAUNE DANS LES TISSUS ET DESCRIPTION DES PRINCIPALES LÉSIONS ANATOMIQUES PRODUITES CHEZ L'HOMME PAR L'INFECTION AMARILE

La complication bactériologique des cas de fièvre jaune doit nous mettre en défiance contre les microbes déjà trouvés et les lésions organiques déjà décrites dans cette maladie. Rien ne dit que ces lésions n'appartiennent pas, en tout ou en partie, à des microbes qui n'ont rien de spécifique.

Par conséquent, ces recherches doivent être refaites, et, pour présenter quelque sécurité, elles ne doivent porter que sur des organes qui contiennent le *b. ictéroïde* en certaine quantité et seul; ces conditions ne sont pas faciles à trouver. Je ne les ai rencontrées que dans l'observ. II, où le *bacille ictéroïde* était abondant et à l'état de pureté absolue; seul, le rein contenait quelques rares colonies de *coli-bacilles*.

Les organes de ce cadavre, fixés d'abord dans du sublimé et puis durcis dans l'alcool, sont ceux qui m'ont servi à la recherche des microbes dans les tissus. Pour l'étude des lésions histologiques, je me suis servi de tissus convenablement fixés dans le liquide de Flemming.

Dans la rapide description qui va suivre, je ne prétends naturellement pas entreprendre l'histo-pathologie de cette maladie, mais seulement mettre bien en relief la nature et le siège anatomique de ses lésions le plus sûrement spécifiques, afin que ces connaissances puissent servir pour apprécier les résultats de mes études ultérieures sur la pathologie comparée du *bacille ictéroïde*.

Les organes qui, dans la fièvre jaune, fournissent le contingent anatomo-pathologique le plus intéressant, sont, en premier lieu, le foie, puis les reins, ensuite le tube digestif et en dernier lieu la rate.

Commençons par l'étude du *foie*.

Dans presque tous les cas, le foie est d'un volume à peu près normal et conserve sa consistance habituelle; par exception, cette consistance est un peu augmentée.

Sa couleur est jaunâtre, comparable au cuir neuf, au café au lait, à la gomme-gutte, à la feuille morte, etc. Dans certains cas, on voit des taches livides, rougeâtres ou ardoisées, surtout lorsqu'il y a de la congestion veineuse.

A la coupe, il sort toujours une petite quantité de sang, mais seulement des gros vaisseaux, car le tissu est anémié, pâle et presque desséché, comme s'il avait subi un commencement de cuisson.

Un examen soigneux démontre immédiatement une stase sanguine dans les vaisseaux périlobulaires, qui pourrait faire croire tout d'abord à cette lésion connue sous le nom de *foie noir muscade* ; malgré cela, une différence capitale sépare ces deux états ; dans le *foie muscade*, la stase existe dans les veines centrales, tandis qu'ici la partie jaunâtre correspond au centre du lobule et la congestion aux veines périphériques.

C'est ce qui constitue cette lésion caractéristique de l'hépatite infectieuse qu'*Hanot* a appelé d'une expression heureuse : *foie noir muscade interverti*.

Au point de vue histologique, les lésions vasculaires et cellulaires sont celles qui nous intéressent.

Les vaisseaux : on observe à la coupe que les veines périlobulaires, appartenant au système de la veine-porte, se présentent distendues et remplies de sang, au milieu duquel on trouve beaucoup d'amas irréguliers de pigment disposés en blocs. Souvent la *veine porte* présente l'endothélium épaissi, gonflé, desquamé ou rempli de granulations graisseuses : la paroi est aussi épaissie, elle contient des noyaux embryonnaires, et, dans son épaisseur, l'on observe presque toujours un haut degré d'infiltration leucocytaire.

Les capillaires présentent de fréquentes et profondes altérations distribuées irrégulièrement dans le tissu hépatique.

D'ordinaire leur revêtement endothélial est gonflé, trouble ; le noyau de beaucoup de cellules endothéliales ne se laisse plus colorer, ce qui indique un état de nécrose de la cellule elle-même.

Sur quelques points, en effet, les capillaires se trouvent très dilatés et remplis de sang ; sur d'autres, ils apparaissent à peu près détruits, ce qui amène la rupture des parois, et, par suite, des infiltrations hémorragiques, très étendues et fréquentes, qui occupent une portion du lobule ou des lobules entiers. En d'autres

parties enfin, il est facile de relever l'ischémie et presque la disparition des trabécules capillaires, qu'on peut attribuer à la compression exagérée des éléments cellulaires et à la dislocation plus ou moins accentuée de la *travée hépatique*, qui se vérifie sur sur des zones très étendues du parenchyme.

Les lésions des *cellules hépatiques* constituent le fait anatomique et histologique le plus saillant de l'intoxication. Il n'y a guère que dans l'empoisonnement par le phosphore, que les éléments du *foie sain* se détruisent avec autant de rapidité.

Ce qui frappe avant tout, lorsqu'on observe à un faible grossissement la coupe d'un foie malade, colorée avec de l'hématoxyline ou du carmin, c'est l'existence de foyers multiples d'infiltration leucocytaire, et de nombreuses zones où la *travée hépatique* caractéristique a disparu, et où l'élément de l'organe est déformé, comprimé, émiété ou dégénéré en une masse informe de résidus nucléaires, de globules sanguins, de pigment et de granules graisseux.

Quant au *protoplasma*, le fait commun, c'est sa *dégénérescence graisseuse*, qui est plus ou moins intense, selon les différentes parties du parenchyme, mais qui atteint en même temps et presque sans exception tous les éléments cellulaires. Elle est bien visible aussi à l'état frais, surtout si l'on a soin de dissocier la pulpe hépatique dans le chlorure de sodium, additionné d'une goutte de solution osmique.

Dans les sections fixées avec du liquide de Flemming, elle présente, en certains cas et sur quelques points, une telle intensité qu'il n'est plus possible de distinguer la structure du tissu qu'on a sous les yeux.

En effet, les gouttelettes de graisse, colorées à l'acide osmique, ne se trouvent pas toujours dans l'intérieur du protoplasma cellulaire, mais très souvent, et peut-être par l'effet même de sa destruction, elles deviennent libres, se distribuent irrégulièrement parmi les autres éléments comme une myriade de granulations noires, ou se réunissent et constituent de grosses taches noires, aussi grandes parfois que la cellule hépatique elle-même.

Lorsque le processus dégénératif est arrivé à ce degré d'intensité, l'étude des fines altérations histologiques du tissu hépatique devient impossible dans les pièces fixées avec l'acide

osmique; c'est pourquoi il est préférable de pratiquer des coupes sur les pièces fixées dans du sublimé et durcies dans l'alcool.

Ces sections se colorent avec de l'hématoxyline, ou mieux encore par la méthode *Martinotti*, safranine et acide chromique. (Voir : *Zeitschr. für Wiss. Mikrosk.* 1887. Bd IV, p. 326.)

Le premier examen de la préparation montre alors immédiatement, outre les altérations d'ensemble décrites plus haut, les fines lésions histologiques inhérentes à la cellule hépatique.

Celle-ci se montre toujours avec son protoplasma trouble, granuleux, tuméfié, infiltré souvent de pigment jaune brun ou jaune verdâtre, et d'un aspect trabéculaire plus ou moins développé, qui traduit le degré de métamorphose adipeuse subie par la cellule.

En plusieurs points, la *travée hépatique* est presque désagrégée et un certain nombre de cellules se trouvent atrophiées.

Quant aux *noyaux*, on peut dire d'une manière générale qu'ils sont moins colorables que d'ordinaire, et que même, en certains cas, où ils restent parfaitement et nettement visibles dans leurs contours, ils ne se colorent pas du tout. Il serait difficile de déterminer jusqu'à quel point ces faits peuvent entrer dans le domaine de la nécrose cellulaire, ou si on doit les considérer plutôt comme l'expression d'une nécrose hyaline ou par coagulation.

Je n'ai jamais trouvé de noyaux présentant des modifications de karyokinèse. Il est vrai que très souvent on trouve des noyaux un peu plus volumineux que les autres, à contenu clair et homogène, avec un peu de chromatine, rejetée d'ordinaire sur la périphérie; mais, évidemment, la modification subie par ces noyaux doit plutôt être considérée comme un phénomène d'*hydropisie cellulaire*, que comme un indice de karyokinèse.

Outre ces noyaux hydropiques, on trouve en grande quantité des noyaux bien plus petits qu'à l'état normal, presque atrophiés, mais sur la signification morphologique desquels il est difficile de se prononcer.

Arrivons à présent au microbe. Nous savons combien sa recherche est difficile, même quand il n'y a pas d'infections secondaires. MM. Gibier, Sternberg, etc., n'ont parfois rien trouvé sur des cadavres. Pour me garder contre cette éventualité, je commençai, dès mes premières autopsies d'orientation,

non seulement à fixer et à conserver tous les organes en différents milieux, mais aussi à mettre pendant 12 heures, dans l'étuve à 37°, de gros fragments de tissu hépatique, préalablement lavés à l'extérieur avec du sublimé, et suspendus par un fil dans une chambre humide, dans le but de favoriser artificiellement la multiplication des microbes qui s'y seraient trouvés en quantité trop faible pour pouvoir être isolés ou recherchés avec succès au moyen du microscope.

Cette précaution, comme nous le verrons plus tard, m'a été, en effet, d'une grande utilité, car elle m'a permis d'établir exactement le siège et la voie de diffusion du *b. ictéroïde*, surtout dans le parenchyme hépatique.

Dans cet organe, les microbes ne se trouvent pas en quantité bien abondante, et il faut examiner attentivement et longuement les préparations colorées par la méthode *Nicollé*, pour pouvoir les trouver dans quelque anse capillaire, où on les observe toujours réunis en groupes plus ou moins nombreux.

Cette tendance à se réunir en groupes dans l'intérieur des vaisseaux constitue une disposition caractéristique du *bac. ictéroïde*, dans toutes ses localisations sur les parenchyms des divers organes.

En effet, en dehors du foie, on la voit se reproduire dans la rate, dans les intestins, etc., où l'on trouve très rarement des microbes complètement isolés.

Ceci fait supposer immédiatement que la fièvre jaune est une infection du sang, et que la multiplication des microbes spécifiques se fait de préférence dans l'intérieur des capillaires, surtout au niveau de leurs sinuosités et leurs bifurcations, où les microbes trouvent plus facilement le moyen de se fixer et de coloniser.

Une démonstration très nette de ce fait nous est fournie par l'examen des coupes de foie resté dans l'étuve à 37° pendant 12 heures.

Il est clair que dans ces fragments il se fait *post mortem* une abondante prolifération des microbes spécifiques, exactement comme il arrive dans la pulpe splénique des typhiques, à laquelle on fait subir le même traitement, toutes les fois qu'on veut rendre plus faciles la recherche et l'isolement du bacille d'Eberth.

En effet, si l'on examine les sections de ce foie à un faible

grossissement, on voit des sinuosités capillaires, remplies de microbes formant des amas tellement denses que, par leur ensemble, ils reproduisent la forme des capillaires eux-mêmes ou plus exactement celle de leurs bifurcations, au niveau desquelles semble s'effectuer, comme j'ai déjà dit, la colonisation et la prolifération métastatique des germes.

L'aspect que ceux-ci prennent dans les tissus est identique à celui qu'on observe dans les cultures, sauf que leur protoplasma n'est pas toujours fortement et uniformément coloré en bleu, mais présente une structure un peu granuleuse et transparente, surtout dans les parties les plus centrales.

On trouve néanmoins, dans le foie resté à l'étuve, des microbes isolés entre les cellules et éloignés des petits foyers endovasculaires.

Ceci confirme encore davantage l'idée déjà exprimée, que la profonde stéatose de toutes les cellules hépatiques doit être attribuée à l'action directe, non des microbes, mais d'un poison très actif fabriqué par eux.

Après le foie, l'organe qui, dans la fièvre jaune, est le plus gravement et le plus souvent atteint, est sans doute le *rein*.

Les caractères microscopiques sont toujours ceux de la néphrite aiguë parenchymateuse ou hémorragique.

Au point de vue histologique, les glomérules et l'épithélium des canalicules urinaires sont le siège de l'affection.

Les altérations du glomérule ne diffèrent pas de celles qu'on est habitué à trouver dans la glomérulo-néphrite infectieuse commune. L'espace capsulaire contient presque toujours de la sécrétion albumineuse, déjà coagulée et d'aspect granuleux, contenant souvent des éléments épithéliaux nécrosés, des masses sphériques hyalines et des globules sanguins. Les vaisseaux des glomérules sont extraordinairement hyperhémisés et présentent souvent l'endothélium dégénéré en graisse ou desquamé.

Quant à l'épithélium des canalicules urinaires, il se montre en plusieurs points complètement trouble, granuleux, dégénéré ou nécrosé; les noyaux sont d'aspect normal, mais ils ont souvent perdu la faculté de se colorer; l'intérieur des canalicules urinaires contient fréquemment des masses coagulées, des cylindres hyalins et granuleux produits par de l'albumine exsudée.

Le tissu connectif interlobulaire participe peu au processus, mais parfois il se trouve œdémateux ou infiltré; les vaisseaux sanguins interlobulaires apparaissent en général hyperhémisés et, sur quelques points, dilatés, affaiblis et parfois déchirés.

Les microbes sont aussi rares que dans le foie; néanmoins, on peut toujours arriver à trouver quelque petit foyer métastatique en rapport, habituellement, avec une section vasculaire, et absolument identique à ceux que nous avons décrits dans le parenchyme hépatique.

La rate n'est que légèrement atteinte dans la fièvre jaune. Le plus souvent, elle est de volume normal; rarement elle se trouve un peu augmentée; c'est aussi ce qui arrive dans la diphtérie. En outre, cette petite augmentation n'a aucun rapport avec la coexistence d'une infection mixte, à laquelle on pourrait, *a priori*, l'attribuer.

Dans l'observ. II, où la rate présentait à l'état de pureté le *b. ictéroïde*, l'organe était un peu augmenté et, d'autre part, l'interrogatoire du malade excluait tout antécédent de paludisme.

Dans d'autres cas, au contraire (observ. I, VII, VIII, X, XI), où il y avait des infections mixtes ou de véritables septicémies à streptocoque, la rate se trouva tout à fait normale. C'est sans doute que la toxine ictérique, à elle seule, ne peut amener de gonflement, et que les infections secondaires sont trop tardives pour amener une réaction dans le système lymphatique.

En effet, j'ai vu que la légère tuméfaction qui s'observe parfois dans la rate est due, en grande partie, aux hémorragies parenchymateuses de la pulpe splénique.

Ces hémorragies interstitielles sont fort communes dans la fièvre jaune, et parfois elles prennent des proportions si vastes qu'on ne distingue plus ni les lacunes veineuses de la pulpe, ni le réticulum adénoïde, tandis que, sous le microscope, apparaissent de larges zones hémorragiques, au milieu desquelles on trouve des masses amorphes hyalines, qui semblent être des produits de coagulation.

En ce qui concerne les vaisseaux, on relève souvent une infiltration leucocytaire très manifeste autour des gaines artérielles et dans les gaines lymphatiques qui accompagnent les gros rameaux artériels.

Dans les éléments de la pulpe, je n'ai observé ni formes de karyokinèse ni altérations nucléaires qui méritent de fixer l'attention.

Les follicules, quand on réussit à les retrouver dans le parenchyme, ne paraissent pas altérés.

La coloration des microbes spécifiques dans le tissu splénique n'a été pratiquée par moi que dans la rate appartenant au cas n° II, qui contenait le microbe spécifique à l'état d'absolue pureté.

Leur recherche n'est pas difficile; ils se trouvent en effet relativement très répandus, surtout dans les foyers hémorragiques parenchymateux où on les observe, comme dans les autres organes, réunis en petits groupes plus ou moins nombreux, ayant le même caractère déjà décrit plus haut.

Enfin, les lésions du tube *gastro-intestinal* mériteraient un examen spécial au point de vue histologique, puisque c'est l'organe qui attire de préférence l'attention. Nous nous en occuperons brièvement, et seulement de ce qui pourra aider à l'interprétation ultérieure des fonctions toxiques du poison ictérique.

En effet, après avoir exclu, en nous basant sur le résultat de nos recherches bactériologiques, l'idée dominante relative au *siège gastrique*¹ du virus de la fièvre jaune et en avoir signalé la présence dans le sang circulant, il est certain qu'on doit chercher la cause des lésions symptomalogiques de la muqueuse digestive dans un processus inflammatoire hémato-gène.

L'estomac n'est pas gravement altéré dans tous les cas de fièvre jaune. Comme nous l'avons déjà établi en étudiant le mécanisme d'une autre maladie spécifique à lésions intestinales — la fièvre typhoïde² — ces lésions peuvent se manifester avec plus ou moins d'intensité, selon la sensibilité de la muqueuse à l'action du poison spécifique.

Très probablement, le même fait se vérifie dans la fièvre jaune, puisque, à côté des cas où le tube digestif est profondément altéré, on en observe d'autres qui, cliniquement et anatomo-

1. Cette idée, qui paraît être acceptée presque sans discussion par les auteurs les plus sérieux qui se sont occupés de la fièvre jaune (*Sternberg, Gibier, Jones*, etc.), a été soutenue de nouveau, même récemment, par un distingué savant brésilien, le Dr *J.-B. de Lacerda*. (Voir : *Os rins na febre amarella. Rio-Janeiro*, 1896, p. 6.)

2. Voir : Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale. 3^e Mémoire. (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 1894, page 353.)

miquement, peuvent se développer avec des symptômes morbides gastro-intestinaux relativement très légers, à tel point que le même *vomito* (gastrorragie), qui peut être considéré comme un symptôme caractéristique, peut parfois manquer totalement et être remplacé, pendant tout le cours de la maladie, par des vomissements bilieux, semblables à ceux qu'on observe dans les fièvres bilieuses paludéennes communes.

Les principales altérations histologiques, relevées dans les sections d'estomacs profondément altérés, comme, par exemple, dans ceux des observ. I et V, sont les suivantes : la surface de la muqueuse est recouverte d'une abondante couche formée de mucosité, de cellules épithéliales en dégénérescence muqueuse, de globules rouges et de leucocytes.

L'épithélium cylindrique des conduits excréteurs des glandes gastriques est absent ou frappé, à différents degrés, de métamorphose muqueuse. L'épithélium des glandes pepsinifères présente des altérations atteignant, le plus souvent, les cellules *adéloromorphes* qui sont enflées, troubles, dégénérées ou réduites en amas granuleux; tandis que les cellules *déloromorphes* (de revêtement) paraissent plus résistants et conservent leur aspect et leur situation normale.

Mais ce qui domine surtout à l'examen histologique de la muqueuse gastrique, ce sont les lésions vasculaires.

En effet, les vaisseaux de la sous-muqueuse et le réseau capillaire qui emprisonne toutes les glandes gastriques se présentent extraordinairement surchargés de sang; le tissu connectif interglandulaire est le siège d'infiltrations lymphatiques et d'hémorragies nombreuses et abondantes.

Dans ces derniers temps, on a voulu établir l'existence d'une grave dégénérescence graisseuse des vaisseaux capillaires de l'estomac, cherchant à expliquer ainsi la facile rupture et la fréquence des gastrorragies dans les dernières périodes de la fièvre jaune.

Bien que mes observations ne se basent que sur un petit nombre de cas, je crois cependant pouvoir affirmer que cette dégénérescence graisseuse des capillaires de l'estomac n'est ni constante ni aussi grave qu'on voudrait le faire croire.

Il n'est pas difficile, d'ailleurs, d'expliquer la genèse des hémorragies capillaires qui caractérisent le tableau morbide de

la fièvre jaune, par des propriétés hémorragipares, déjà découvertes et étudiées pour certains microbes (*coli-bacille*, *streptocoque*, *pyocyaneus*, *bac. typhique*, etc.).

Nous verrons, en effet, que la propriété de déterminer des congestions vasculaires et des hémorragies est un caractère saillant du poison fabriqué par le *bacille ictéroïde*.

En outre, étant admis que la dernière période de la fièvre jaune est presque constamment caractérisée par l'invasion de l'organisme par le *coli-bacille*, le *streptocoque*, etc., il est clair que l'action de tous ces microbes éminemment hémorragipares doit souvent s'accumuler et déterminer, selon l'activité des poisons et la résistance des organes, des manifestations hémorragiques d'intensité diverse dans les muqueuses en général, et dans la gastrique en particulier.

IV

MORPHOLOGIE ET BIOLOGIE DU BACILLE ICTÉROÏDE. — DIAGNOSE BACTÉRIOLOGIQUE RAPIDE DU MÊME BACILLE

Le *bacille ictéroïde* se cultive facilement dans tous les milieux nutritifs artificiels communs, solides et liquides, dans lesquels il se présente sous l'aspect d'un bâtonnet aux pointes arrondies, le plus souvent réuni en couples, d'une longueur de 2 à 4 μ et en général deux fois plus long que large. Cependant cette forme varie dans de certaines limites, suivant le milieu nutritif, l'âge, etc.

Il se colore facilement avec tous les liquides colorants ordinaires, mais il ne résiste pas à la méthode de Gram.

La coloration des cils, par la méthode de *Nicollé-Morax*, démontre la présence de cils vibratiles longs et nombreux (4-8).

Il est anaérobie facultatif. Avec la méthode de *Legat-Weyl*, on n'obtient pas la réaction *bleue* de l'*indol*; avec la méthode de *Kitasato*, on la voit apparaître très faible.

1° CULTURES SUR PLAQUES DE GÉLATINE. — Le développement en colonies distinctes, à la surface ou dans l'épaisseur des plaques de gélatine, constitue pour le *bacille ictéroïde* un élément diagnostique d'une grande valeur.

Si on maintient les cultures à la température d'environ 20°,

on voit déjà, après 24 heures, et à un faible grossissement, des colonies punctiformes ayant l'aspect et les dimensions des leucocytes du sang. Elles sont, en effet, arrondies, transparentes, incolores, sans noyau, et constituées par une granulation très fine et brillante. Elles ne fluidifient jamais la gélatine.

Lorsqu'elles sont très nombreuses et très rapprochées, elles cessent de croître; mais ne conservent pas leur aspect, et le plus souvent, après 6 ou 7 jours, elles commencent à devenir opaques et finissent par se transformer en autant de points noirs, tout à fait impénétrables à la lumière.

Si, au contraire, les colonies se développent en surface et un peu éloignées les unes des autres, elles continuent à augmenter de volume et deviennent sphériques, en gardant toujours leur aspect brillant et granuleux.

Peu à peu commence presque toujours à apparaître un noyau plus ou moins foncé, plus ou moins grand, central ou périphérique, mais toujours entouré d'un halo clair, d'où partent de fines granulations qui s'irradient vers la périphérie, où elles disparaissent régulièrement, en une très délicate et élégante nuance.

Arrivée à ce point, c'est-à-dire vers le 5^e jour, la colonie présente un aspect tellement caractéristique que, une fois connu, on ne peut l'oublier.

Observées à l'œil nu, les colonies apparaissent, à la lumière directe, avec un aspect laiteux, sans irisation, et à la lumière réfléchie, d'une couleur gris cire.

Par transparence et à cause de sa parfaite opacité, on distingue très bien et à l'œil nu le petit noyau.

Souvent, les colonies ne forment pas de sphères régulières; bien au contraire, elles sont déprimées d'un côté où se forme une espèce de hile contenant le noyau; dans ces cas, la colonie prend un aspect réniforme très caractéristique.

Dans des cas exceptionnels, la surface de la colonie n'est pas constituée par ces granulations fines, uniformes et brillantes que nous avons décrites plus haut, mais elle prend une élégante disposition radiaire et ondulée qui, divergeant du centre, finit par s'effacer régulièrement à la périphérie en une très légère et imperceptible nuance.

L'aspect de ces colonies radiolées atypiques est si différente

de l'aspect commun décrit plus haut, qu'il faut le bien connaître, pour éviter les erreurs de diagnostic possibles et même faciles.

Même ce petit centre germinatif, opaque, auquel nous donnons vulgairement le nom de *noyau* de la colonie, ne conserve pas toujours la forme sphérique; il prend très souvent, surtout lorsque sa situation correspond à la dépression d'une colonie réniforme, la forme d'une sphère située au milieu d'un cercle (telle que la figure connue de la planète Saturne), et ressort d'une manière particulière par son aspect noir. Il est rare de trouver des colonies sans noyau ou ayant deux noyaux périphériques.

Mais, quelle que soit la forme prise par la colonie pendant son développement, il est de règle qu'elle ne conserve pas longtemps l'aspect indiqué.

A mesure qu'elle vieillit, c'est-à-dire à partir du 5^e ou 6^e jour, l'aspect brillant de sa granulation commence peu à peu à se troubler, devient opaque, lance des reflets noirâtres et finit par devenir tout à fait noir, gardant seulement une petite zone ronde et transparente au milieu de laquelle se dessine encore le petit noyau avec une parfaite netteté.

Quand il s'agit de colonies développées dans l'épaisseur de la gélatine plutôt qu'à sa surface, l'opacité survient beaucoup plus vite, et, observées à un faible grossissement, elles apparaissent comme de petites sphères de couleur noire, comparables à des gouttes d'encre.

Cette tendance spéciale des colonies à l'opacité plus ou moins complète, constitue un autre élément important pour reconnaître sur gélatine le *bacille ictéroïde*, au milieu d'autres microbes qui se seraient accidentellement développés à côté de lui.

Toutefois, il faut remarquer à cet égard que les colonies qui se développent dans la gélatine ne présentent pas toujours le type morphologique fondamental ci-dessus décrit.

Dans certaines plaques de gélatine où, soit par l'effet de la température, soit pour d'autres causes, le développement des colonies s'effectuait fort tardivement et avec une certaine difficulté, j'ai vu assez fréquemment ces dernières présenter, dès le commencement, des formes complètement atypiques, tant par l'aspect que par la couleur.

Ces formes atypiques apparaissent aussi quelquefois dans certaines cultures qui se sont développées normalement, ou lorsqu'elles commencent à vieillir¹.

Dans ce dernier cas, après environ 8-10-20 jours de vie, les colonies commencent à éprouver une lente et graduelle transformation, prennent une teinte jaunâtre ou brunâtre, disposent leur surface par couches ou anneaux concentriques, formant des dessins en rosette, en gazon, en losange, et laissent apparaître des noyaux étoilés, des entrelacements réticulaires; en un mot, elles donnent lieu à une série de formes tout à fait étranges, qu'il est impossible de décrire en détail.

Ce pléomorphisme pourrait amener des confusions faciles, en particulier avec les nombreuses variétés du *coli-bacille*. C'est pourquoi j'ai cherché quelques caractères différentiels, susceptibles d'être appliqués rapidement, et que voici résumés :

1° Le développement du *bacille ictéroïde* sur les plaques de gélatine doit s'obtenir à une température supérieure à 20° C;

2° Lorsque, pour une cause quelconque, le développement régulier des colonies à la surface de la gélatine ne commence pas à s'effectuer après les premières 36-48 heures, on doit s'attendre à un développement atypique tardif;

3° Ce pléomorphisme tardif du *bac. ictéroïde* se distingue du pléomorphisme présenté par les colonies du *coli-bacille*, en ce que celui-ci a lieu constamment et en conditions normales. J'ai suivi, à travers plusieurs générations sur de la gélatine, cinq variétés de *coli-bacille* isolées de l'estomac et de l'intestin de sujets morts de fièvre jaune. Elles présentaient, au début, des formes peu distinctes les unes des autres; mais déjà, dès les premières générations, parurent des colonies pléomorphes et tout à fait différentes des types primitifs. Ces colonies nouvelles furent successivement transportées sur d'autres plaques, et, à chaque

1. Je crois devoir remarquer ici que cette description morphologique date de mes premières observations. Mes études ultérieures m'ont démontré que la *vie de laboratoire* produit des changements, parfois très profonds, dans la physionomie initiale des colonies développées sur plaques de gélatine.

Des recherches ultérieures permettront d'établir jusqu'où peut aller ce *pléomorphisme de laboratoire*.

Actuellement je crois que la description morphologique que je viens de donner est, à la rigueur, seulement applicable aux microbes récemment isolés du malade de fièvre jaune ou de son cadavre.

nouvelle génération, il se reproduit des figures toujours nouvelles;

4° Un caractère invariable, différentiel des colonies sur gélatine du *bacille ictéroïde* de celles du *coli-bacille*, résulte de ce que les premières sont toujours *incolores* et deviennent peu à peu opaques, sans avoir jamais pris cette couleur *brunâtre châtain*, plus ou moins intense, qui caractérise indistinctement toutes les colonies *coli-bacillaires*, même dans la première période de leur développement.

Cet élément différentiel servira naturellement dans les diagnostics hâtifs, car si l'on attend que les colonies du *bacille ictéroïde*, poussées à la surface de la gélatine, aient atteint leur complet développement, en prenant cet aspect sphérique ou réniforme, à noyau incolore ou noirâtre et finement granuleux, décrit plus haut, aucune confusion n'est plus possible avec les formes bien connues de *cratère*, de *feuille de vigne*, de *mer de glace*, etc., présentées par les innombrables variétés du *coli-bacille*.

Du reste, nous verrons plus tard que, contrairement à ce qui s'observe pour le choléra, pour la fièvre typhoïde et plusieurs autres maladies infectieuses, la culture sur plaque de gélatine n'est pas le meilleur procédé pour établir exactement la diagnose bactériologique du *bacille ictéroïde*.

2° CULTURES SUR LA GÉLATINE SOLIDIFIÉE. — a) Les cultures obtenues par piqûre n'offrent rien de vraiment caractéristique. A la surface et autour du trajet de la piqûre, le *bacille ictéroïde* se développe lentement, sous forme d'un petit disque, presque transparent comme une goutte de mucosité, et avec peu de tendance à s'étendre.

Quelquefois le développement en surface reste complètement rudimentaire ou manque totalement. Le trajet profond du fil de platine apparaît au contraire nettement, sous forme d'un ruban, constitué par de très fines sphères opaques, qui ne confluent jamais et se présentent plus grandes et plus distinctes sur les bords et à l'extrémité inférieure de la ligne de piqûre.

b) La culture en strie est extrêmement caractéristique, mais dans certaines conditions seulement. Si l'ensemencement est copieux, le développement s'effectue sur toute la surface, sous

forme d'une fine couche plus ou moins irisée, mais qui ne présente rien de remarquable.

Lorsque, au contraire, l'ensemencement est pauvre en microbes, fait par exemple avec une trace de sang ou un peu de suc viscéral d'un animal infecté, les colonies sont isolées et apparaissent, après quelques jours, comme de petites perles d'aspect blanc laiteux, sans aucune irisation. Dès que ces petites perles ont atteint un certain degré d'accroissement, elles peuvent s'arrêter et rester stationnaires pour toujours.

Mais, le plus souvent, surtout si les colonies se trouvent assez isolées les unes des autres, un phénomène se produit que nous décrirons plus en détail à propos des cultures sur gélose; c'est-à-dire que les colonies continuent à se développer, *coulant* vers les parties déclives, et donnant lieu à la formation de plusieurs traits sinueux qui s'entre-croisent et s'unissent en plusieurs points, descendant vers le fond du tube, comme autant de petites rigoles de blanche cire brillante.

Dans ce cas, la culture prend un aspect si particulier qu'il n'est pas possible de le décrire.

Ces petites rigoles d'aspect cireux, confluant vers le bas, forment peu à peu, au fond du tube, un petit dépôt de substance blanche et luisante. Avec le temps il se manifeste en outre, sur plusieurs points du chemin parcouru par ces rigoles, des *veines transparentes* qui contrastent singulièrement avec l'opacité laiteuse de la masse fondamentale, et font supposer que la fine pellicule externe opaque s'est fendue en quelques points pour laisser voir la masse sous-jacente, d'aspect de cire et d'une transparence parfaite.

3^o CULTURES SUR GÉLOSE. — Contrairement à ce qui se vérifie pour la plupart des microbes pathogènes connus, la culture sur gélose représente pour le *bacille ictéroïde* un moyen diagnostique de premier ordre, mais seulement dans certaines conditions, que nous allons établir tout de suite.

Si avec l'anse de platine ou avec l'extrémité d'une pipette Pasteur, contenant un peu de sang ou un peu de suc splénique ou hépatique, d'un cadavre ou d'un homme chez qui il n'y a pas eu d'abondantes infections secondaires, on pratique des ensemencements en strie à la surface d'un tube de gélose solidifiée obliquement, et si l'on place ensuite ce tube dans l'étuve à 37° C,

on observe après 12-24 heures l'apparition de plusieurs colonies disséminées à la surface du milieu nutritif et plus ou moins éloignées entre elles, suivant la quantité ou le contenu microbien du matériel ensemencé.

Ces colonies n'offrent rien de remarquable. Elles sont arrondies, d'aspect grisâtre, un peu irisées, transparentes, à surface lisse, uniforme, et à marges régulières.

En laissant encore la culture dans l'étuve, les colonies continuent à croître quelque peu de la même manière, jusqu'à ce que, arrivées à un certain point, elles restent stationnaires comme celles de n'importe quelle autre espèce microbienne.

Mais si, après s'être développées, pendant 12-24 heures ou même davantage, dans l'étuve à 37°, on transporte ces cultures à la température ambiante de 20°-28°, l'accroissement successif des colonies s'effectue d'une manière tellement différente de la première qu'on est forcé de le remarquer tout de suite. En effet, après les premières 8-10 heures, on observe, autour des colonies primitives développées dans l'étuve, la formation d'un *bourrelet*, qui se distingue immédiatement par son aspect saillant, blanc opaque, à reflets nacrés, et contraste d'une manière très nette avec la partie centrale qui reste toujours plate, irisée et transparente.

Ce phénomène est si net qu'on peut l'observer même à la lumière artificielle, et, une fois connu, il laisse une impression si bien définie que, *pour distinguer immédiatement et à l'œil nu une colonie du bacille ictéroïde, au milieu de toutes les autres colonies microbiennes décrites jusqu'à présent, il suffit d'une simple inspection superficielle.*

En laissant toujours la culture à la température ambiante, le *bourrelet nacré* continue à se développer, gardant toujours le même aspect. Il grossit, devient plus proéminent et finit par entourer la colonie centrale primitive d'une sorte de bord ondulé, régulier et faisant fortement saillie.

Une fois arrivées à cette phase du développement, les colonies prennent un aspect vraiment curieux qu'on pourrait comparer à un *sceau de cire à cacheter*, dont la partie centrale, déprimée, transparente, lisse, légèrement irisée et parfaitement circulaire, est représentée par la colonie qui s'y est développée à la température de l'étuve, tandis que le *bourrelet* extérieur, très

proéminent, d'une opacité brillante et nacrée, et à contours un peu ondulés, est formé par la seconde phase du développement qui s'est effectuée à la température ambiante.

Quand les colonies se développent très loin les unes des autres, chacune d'elles croît indépendamment et forme son propre *sceau* distinct; si, au contraire, le matériel ensemencé a été abondant, et si les colonies se développent à l'étuve, bien rapprochées, les *bourrelets* externes, développés tout de suite à la température ambiante, finissent bientôt par se réunir, et alors l'aspect de la culture tout entière prend un caractère excessivement curieux. Il semble qu'à la surface de la gélose on ait coulé une haute couche de paraffine opaque et qu'ensuite, avec un petit sceau circulaire, on ait pratiqué autant d'empreintes profondes, qu'il y avait de primitives colonies transparentes, circulaires, développées à l'étuve.

Les jours suivants, ce bord extérieur de la culture continue encore à se développer si la température ambiante se conserve favorable entre 20°-22°, et, si les colonies sont séparées entre elles, on observe la manifestation d'un autre caractère biologique intéressant.

Le *bourrelet nacré*, après avoir formé une espèce de cratère autour de la petite colonie développée à l'étuve, continue à croître en se dirigeant vers les parties déclives du milieu nutritif, où il tombe lentement sous forme d'un petit ruisselet de térébenthine de Venise.

Si, dans son parcours, ce ruisselet en rencontre d'autres, ils confluent et finissent par former une espèce de filet à mailles irrégulières, qui se dirigent vers le fond, en laissant derrière eux les empreintes profondes des petites colonies développées primitivement à l'étuve.

Mais, arrivées au 10^e jour, les cultures commencent à changer complètement d'aspect.

Tous les *bourrelets*, tous les ruisselets qui coulaient vers le bas, en somme toute cette partie de la culture qui s'était développée à la température ambiante, prenant cet aspect opaque nacré, déjà décrit, et s'élevant fortement au-dessus du niveau des primitives colonies développées à l'étuve, commence peu à peu à s'aplatir, presque à se *liquéfier*, à devenir transparente et, enfin, disparaît presque entièrement, en laissant seulement à

sa place une pellicule très fine et transparente qui en montre les contours passés et en garde l'empreinte.

Tandis que cette étrange métamorphose s'opère dans la partie de la culture développée à la température ambiante, les petites colonies circulaires primitives, développées à 37°, deviennent un peu plus opaques, mais restent invariables dans leur forme. Et comme les riches bourrelets externes, aussi bien que les ruisselets qui en sont nés, se sont transformés en une très subtile pellicule transparente, l'aspect final de la culture est comparable à un petit « archipel », où les îles émergentes à la surface seraient représentées précisément par les mêmes colonies développées les premières 24 heures à l'étuve à 37°, et la *surface de l'eau* par la subtile couche résiduelle de la partie développée à la température ambiante.

Comme il est facile de remarquer, on a alors une figure complètement inverse de celle que nous avons décrite aux premiers jours du développement.

En effet si, après avoirensemencé le tube de gélose, on le maintient à la température ambiante au lieu de celle de l'étuve, on voit se produire un phénomène opposé à celui qui vient d'être décrit. Les colonies qui apparaissent successivement à la surface de la gélose ne sont pas identiques à celles qui se développent à l'étuve, mais elles paraissent autant de gouttes de lait, à surface luisante, et très relevées. Si la culture est toujours maintenue à la même température, ces gouttes finissent par *couler* dans les parties déclives, et par se réunir sans présenter rien de caractéristique. Inversement, si, dès que la petite goutte d'aspect laiteux se manifeste, on porte la culture à l'étuve, elle apparaît immédiatement entourée d'un nouveau *bourrelet*, qui, au contraire de celui que nous avons décrit comme se développant à basse température, est plat, transparent et irisé, de sorte que la colonie, au lieu de présenter comme dans le premier cas la forme d'un cratère ou d'un *sceau de cire à cacheter*, présente celle d'un bouton à noyau central proéminent sur la zone périphérique.

Il est superflu de répéter que, pour la vérification de ces détails morphologiques, il faut toujours employer la gélose solidifiée obliquement en tubes, et semer le matériel en petite quantité, de manière à obtenir le développement des colonies le plus loin possible les unes des autres.

L'ensemencement d'un matériel abondant, en déterminant en effet le développement de beaucoup de colonies qui confluent rapidement, empêche l'apparition ultérieure du *bourrelet* caractéristique. Néanmoins, on observe parfois cette apparition même autour des cultures confluentes, sous l'aspect d'un fin ruban brillant et opaque qui en suit et délimite les contours extérieurs, à la surface du milieu nutritif.

Comme on le comprend facilement, ces caractères morphologiques présentés par le *bacille ictéroïde* sont entièrement originaux, et ils peuvent être utilisés dans la pratique comme *moyen rapide et sûr pour sa diagnose bactériologique*.

Dans ce but, on doit recommander avant tout la dilution la plus complète du matériel d'ensemencement, que celui-ci soit pur ou infecté par la présence de germes de différente nature.

Après avoir exécuté la dilution dans un tube de bouillon stérile, on pratiquera l'ensemencement du matériel, en passant successivement l'anse même de platine à la surface de plusieurs tubes de gélose, ainsi que l'on fait couramment pour le diagnostic bactériologique de la diphtérie ¹.

Le diagnostic bactériologique de la fièvre jaune peut donc être établi en 24-25 heures au plus et sans microscope. Il suffit de constater l'apparition du *bourrelet* caractéristique.

Le seul inconvénient qu'elle offre au point de vue pratique, c'est qu'on n'est pas sûr d'obtenir dans tous les cas, du malade ou du cadavre, un matériel qui contienne le microbe spécifique.

4° CULTURES SUR LE SÉRUM SOLIDIFIÉ. — Ce milieu nutritif est peu propice au développement du *b. ictéroïde*. L'ensemencement effectué avec une anse chargée d'une culture en bouillon, donne

1. Dans mes recherches ultérieures, je me suis aperçu que lorsque les cultures ont passé pendant plusieurs mois à travers des animaux, une partie des colonies qui se développent sur la gélose ne peut plus former son *bourrelet nacré* caractéristique.

Dans ce cas, c'est seulement un petit nombre d'entre elles qui présente l'aspect décrit plus haut.

Afin de maintenir autant que possible aux colonies ictéroïdes le caractère primitif qu'on observe toujours lorsqu'on les isole des malades ou des cadavres, j'ai l'habitude de cultiver, et d'employer toujours dans les passages successifs, les colonies qui se manifestent avec leur aspect typique complet. Ceci confirme toujours davantage l'extraordinaire tendance au pléomorphisme, manifestée par le *bacille ictéroïde* sur tous les milieux nutritifs artificiels.

En outre, ce pléomorphisme indique qu'on ne peut pas encore considérer comme définitivement achevée l'étude morphologique du microbe de la fièvre jaune.

lieu à la production d'une petite couche luisante, très transparente et à peine visible. L'accroissement est rapide, mais comme il s'arrête après 24 heures, la culture qui en résulte est très mesquine.

Quand on fait l'ensemencement avec un matériel peu abondant, les colonies qui se développent isolément apparaissent comme autant de gouttelettes de rosée, semi-transparentes et à peine perceptibles.

Les préparations colorées des microbes développés sur sérum confirment la mauvaise réputation de ce milieu nutritif. En effet on y observe des formes plus petites qu'à l'ordinaire, arrondies et semblables aux microcoques isolés ou accouplés.

5° CULTURES SUR POMMES DE TERRE. — La pomme de terre ne se prête pas non plus bien à la culture du *bac. ictéroïde*. Celui-ci se développe en surface, sous forme d'une fine pellicule transparente, glacée, complètement invisible et qui reste bientôt stationnaire et inaltérée pendant plusieurs mois, sans jamais devenir foncée, comme cela arrive dans la culture *classique* du bacille typhique.

6° CULTURES EN BOUILLON DE VIANDE. — Le bouillon simple de *Löffler* n'est pas un des meilleurs milieux nutritifs pour le microbe de la fièvre jaune, surtout quand il est récemment isolé du cadavre, ou provient d'une vieille culture sur gélose. Dans les deux cas, les cultures sont toujours peu abondantes et montrent, même après 24 heures, des formes d'involution, représentées par des renflements terminant en forme de massues. C'est ce qui se passe aussi, comme on sait, avec le vibron cholérique.

Lorsque le *bac. ictéroïde* s'est définitivement habitué à vivre sur des milieux nutritifs artificiels, la culture en bouillon s'obtient régulièrement et elle se traduit par un aspect trouble, bien appréciable, sans pellicules ni dépôts floconneux. Elle ne se fait pas bien au-dessous de 14°-16° C.

Les microbes se multiplient dès le début sous une forme régulière et un peu plus longue que sur gélose; mais, après 5 ou 6 jours, ils commencent à présenter des formes d'involution. Les cellules s'allongent, s'enflent aux pôles, présentent des nodosités, des fragmentations, des dégénérations vacuolaires, etc., jusqu'à ce que, vers le 8^e jour, on n'y trouve plus que des figures bizarres, absolument méconnaissables.

7° CULTURES DANS LE LAIT. — Le développement du *bac. ictéroïde* s'obtient facilement dans le lait, sans qu'il se produise, même après plusieurs semaines, de coagulation de la caséine. Toutefois ce fait, comme nous verrons plus loin, ne signifie pas que le microbe de la fièvre jaune soit incapable d'attaquer le sucre de lait et de produire de l'acide lactique.

8° CULTURES EN BOUILLON DE VIANDE AVEC LACTOSE A 2 0/0 ET CaCO_3 . — C'est le meilleur milieu nutritif liquide pour le *bac. ictéroïde*, qui s'y développe rapidement et en abondance, sans cependant y déterminer ni pellicules, ni dépôts floconneux, ni aucune fermentation apparente du sucre.

9° CULTURES EN BOUILLON DE VIANDE AVEC GLUCOSE A 2 0/0. — On obtient dans ce milieu une culture assez parfaite, mais il se fait en même temps une fermentation active de la glucose avec une abondante production de gaz.

10° CULTURES EN BOUILLON DE VIANDE AVEC SACCHAROSE A 2 0/0. — Culture abondante, sans fermentation visible du sucre. L'addition de craie amène un commencement de fermentation.

11° CULTURES SUR GÉLOSE AU TOURNESOL. — Dans ce milieu, le *bac. ictéroïde* se développe comme sur de la gélose ordinaire, seulement, à partir du 2^e ou 3^e jour, la couleur bleue du milieu commence peu à peu à tourner au rouge. Cela témoigne que le *bac. ictéroïde*, qui ne fait pas fermenter les bouillons lactosés, attaque cependant légèrement le sucre de lait.

12° CULTURES SUR GÉLATINE DE POMMES DE TERRE. — Acidité naturelle. Aucun développement, qu'on ajoute ou non de l'iodure de potassium.

13° CULTURES SUR GÉLOSE ELSNER. — Acidité naturelle avec du bouillon de pommes de terre, sulfate de quinine à 1 0/0 et acétate de barium à 0,25 0/0. Développement très lent et limité, à partir de 24 heures.

14° CULTURES DANS LE BOUILLON PARIETTI. — Le *bac. ictéroïde* peut se développer dans le bouillon de viande, en tolérant jusqu'à 9 gouttes (par 10 c. c. de bouillon) du mélange acide Parietti (eau 100, ac. phénique 5, ac. chlorhydrique 4).

15° CULTURES DANS LE LIQUIDE DE PASTEUR. — Eau 100, sucre candi 10, tartrate d'ammoniaque 0,50, phosphate de potasse 0,10. Développement peu abondant. Les microbes y conservent cependant leurs caractères morphologiques.

16° CULTURES DANS L'INFUSION DE FOIN. — Développement presque imperceptible. Les microbes s'y multiplient très peu, en présentant des formes atypiques.

V

PATHOLOGIE COMPARÉE DE L'INFECTION

Le microbe spécifique de la fièvre jaune est pathogène pour la plupart des animaux domestiques.

Comme matériel d'inoculation, dans toutes mes expériences, j'ai injecté les cultures de 24 heures dans du bouillon contenant de la lactose à 20/0 et du carbonate de chaux. Dans ce bouillon le développement du *bac. ictéroïde* est beaucoup plus rapide et plus abondant que dans le bouillon simple. L'addition du carbonate calcique sert à maintenir le milieu neutre et à révéler immédiatement la présence de contaminations microbiennes possibles, dues surtout au *colibacille*, au *staphylocoque* et au *streptocoque*.

En effet, dans les bouillons lactosés, les premiers manifestent immédiatement une fermentation active. Les streptocoques qui, isolés, ne donnent pas non plus de fermentation en donnent une assez active en présence du *bac. ictéroïde*.

La pathologie comparée du *bac. ictéroïde* se trouve résumée dans l'exposé succinct des expériences suivantes.

A. L'INFECTION AMARILE CHEZ LES SOURIS (*MUS MUSCULUS ALBINUS*). — Ces petits animaux sont extrêmement sensibles à l'action de doses très petites du virus ictéroïde. Quelques gouttes injectées sous la peau les tuent régulièrement, après une maladie de 3-5 jours.

Les symptômes présentés durant cette période n'ont rien de caractéristique : 24 heures après l'injection, l'animal commence à perdre son habituelle vivacité, devient triste et se retire dans un coin de sa cage ; il présente ensuite une sécrétion catarrhale des paupières, ferme les yeux, se refroidit et meurt.

Le tableau anatomo-pathologique est le suivant : le foie présente des taches blanchâtres tout à fait semblables aux *taches anémiques* bien connues de Hanot. En rapport avec ces taches, les cellules hépatiques, examinées à l'état frais, montrent une dégénérescence granulaire intense ; la rate est énormément

tuméfiée et hémorragique, et atteint parfois 3-4 fois le volume normal; les reins se montrent aussi très congestionnés et avec l'aspect de la glomérulo-néphrite.

Les cultures démontrent la présence de quantités innombrables de microbes, aussi bien dans le sang que dans les organes. On peut les observer en quantité dans le sang et dans la rate, même à un simple examen microscopique direct, après une coloration préalable quelconque.

Il s'agit donc d'une véritable infection septicémique, qui se manifeste après 5 jours de maladie.

Les cultures des cavités séreuses montrent un nombre de microbes parfois très insignifiant, et en tout cas bien inférieur à celui qu'on trouve dans le sang ou dans le parenchyme des organes.

B. L'INFECTION AMARILE CHEZ LES COBAYES — Le cobaye est un animal assez sensible au *bacille ictéroïde*.

L'infection peut s'obtenir indifféremment par voie sous-cutanée, péritonéale, intraveineuse ou intratrachéale.

La durée de la maladie ainsi que le résultat anatomique et bactériologique varient suivant la voie par laquelle l'infection se produit.

1^o *Infection sous-cutanée*. — La dose mortelle minima ne peut se fixer. J'emploie ordinairement la dose de 0,5 cm. c. d'un bouillon-culture de 24 heures, mais les résultats ne varient guère qu'on emploie 5 cm. c. ou 0,1 cm. c.

La fièvre jaune expérimentale des cobayes est une maladie cyclique, qui ne peut être influencée, généralement, par la dose du virus inoculé.

Cette maladie dure en moyenne de 5 à 8 jours, mais la plupart des décès arrivent au plus tard le 7^e jour de maladie. Par exception, cependant, les cobayes peuvent mourir après les premières 48 heures ou seulement après 15, 20 et 30 jours. Mais, comme j'ai déjà dit, cela ne dépend pas de la quantité de la culture inoculée, mais bien des conditions spéciales de résistance de l'animal; car, dans les nombreuses séries de recherches effectuées dans le but de résoudre définitivement ce point controversé, j'ai vu mourir au 6^e ou 7^e jour, et même avant, des cobayes inoculés avec 0,1, 0,2, 1,0 cm. c., etc., et survivre jusqu'au 14^e ou 16^e jour des cobayes inoculés avec 0,5, et 2,0 cm. c.

Les phénomènes qu'on relève durant la maladie sont la fièvre et l'amaigrissement.

En effet, 24 heures après l'injection du virus, la température rectale du cobaye, qui est normalement de 38°-39° C., monte à 39°,6,-40°,8, et on observe une diminution du poids de 20-30 grammes et plus. Les jours suivants, la température monte jusqu'à 41°-41°,5 ; le poids continue à diminuer irrégulièrement, mais presque sans interruption jusqu'à la mort qui a lieu habituellement, comme je l'ai déjà dit, entre le 5^e et le 8^e jour, précédée de quelque décharge diarrhéique.

Le résultat anatomique est le suivant : le point d'injection présente parfois un œdème hémorragique ou une vaste infiltration d'aspect légèrement purulent ; les *ganglions lymphatiques* axillaires sont augmentés de volume et extraordinairement congestionnés ; à l'ouverture de la *cavité thoracique*, les *poumons* se présentent en conditions normales, parfois parsemés de petites taches ecchymotiques, et, dans les cas de très longue durée, les cavités pleurales et le péricarde se trouvent remplis d'un exsudat citrin ou hémorragique. Le muscle cardiaque est normal ; sous le sternum, la *glande thymus*, surtout dans les cas de très longue durée, apparaît fortement hypertrophiée, d'aspect pâle, presque blanc jaunâtre, purulent.

À l'ouverture de la cavité abdominale, le *péritoine* apparaît presque toujours un peu congestionné, mais, seulement dans les cas un peu chroniques, on y rencontre une petite quantité d'exsudat, d'ordinaire dense et parfois si riche en éléments lymphoïdes, qu'il a l'aspect d'un liquide lactescent ; le *foie* est toujours congestionné, mais d'aspect normal. Dans les cas chroniques seulement, c'est-à-dire lorsque l'animal vient à mourir après plusieurs jours, le foie se présente évidemment dégénéré, gris pâle et avec l'aspect noix muscade. Dans un cobaye mort après deux mois et demi, à la suite d'une seconde injection de virus, 25 grammes de substance hépatique donnèrent 1 gr. 3 de substance grasse. Néanmoins, la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques n'atteint jamais chez le cobaye cet aspect que nous avons décrit chez l'homme et que nous retrouverons plus loin chez d'autres d'animaux.

Chez les cobayes, la cellule hépatique est très résistante à l'action du poison ictérique, lequel produit au plus un trouble

granuleux du protoplasme et des phénomènes de nécrose cellulaire, très rarement suivis d'un processus se terminant par une dégénérescence adipeuse.

L'hypertrophie de la *rate* constitue le fait constant et le plus caractéristique de l'infection amarile chez les cobayes, Elle est toujours très prononcée : la *rate* atteint parfois 4-5 fois le volume normal. Dans ce cas, l'organe est rouge brunâtre, peu résistant, très riche en pulpe et facilement friable.

Le degré de cette hypertrophie dépend surtout de la durée de la maladie. Dans les cas exceptionnels d'une durée de 3 ou 4 jours, la tuméfaction splénique est peu prononcée; dans ceux qui dépassent le terme ordinaire extrême de 8 jours, elle est toujours plus marquée, et parfois extraordinaire.

Si la maladie a une longue durée (cas chroniques), la *rate* apparaît plus pâle que d'habitude : le processus inflammatoire finit par donner lieu aux altérations persistantes bien connues, représentées par l'hyperplasie de la pulpe, des trabécules, des parois vasculaires, etc.

Après la *rate*, l'organe qui appelle le plus fréquemment l'attention chez les cobayes, c'est le *rein*. Le tissu rénal du cobaye ne réagit pas contre le poison amaril avec la même intensité que celui de l'homme ou d'autres animaux. Cependant, dans les cas aigus comme dans les chroniques, cet organe se trouve toujours un peu altéré chez les cobayes.

Dans les cas aigus, il s'agit surtout de processus congestifs; dans les cas chroniques, on a évidemment affaire à une altération glomérulaire, reconnaissable même à l'œil nu.

En ce qui regarde l'*urine*, la recherche de l'albumine ne donne pas chez les cobayes des résultats dignes d'attention. Rarement, j'ai pu en démontrer la présence, en employant la preuve de l'anneau, dans des cas qui avaient duré 16-20 jours. Une seule fois, j'ai pu la révéler en très petites traces dans l'urine d'un cobaye mort après 6 jours de maladie.

Quant à l'*appareil digestif* du cobaye, contrairement à tout ce que j'ai pu établir pour le poison typhique et à l'opposé de tout ce qui se vérifie chez l'homme et chez le chien, il paraît très résistant à l'action du poison amaril. En effet, dans la plupart des autopsies pratiquées sur des animaux morts par infection sous-cutanée (et qui s'élèvent déjà à plusieurs milliers), j'ai rencontré

le tube intestinal presque tout à fait normal, sauf une légère distension ou un état congestif général, plus ou moins marqué, et qui est commun à toutes les infections expérimentales. Seulement dans quelques cas, très aigus (mort survenue après 36-48 heures), j'ai pu observer dans le tube digestif tous les signes d'une gastroentérite aiguë, de larges portions de l'intestin grêle se trouvant remplies de sang.

Mais ce qui représente le fait le plus saillant de l'infection amarile expérimentale chez les cobayes, c'est moins le tableau des altérations morbides, que le résultat bactériologique.

En effet, quiconque considère *à priori* la longue marche cyclique de cette infection chez les cobayes, se trouve plus porté à considérer le processus morbide comme une intoxication que comme une infection commune.

Néanmoins les cultures, faites avec le sang et les viscères des cobayes qui meurent après la période habituelle de 6-8 jours, démontrent une abondance extraordinaire de microbes répandus dans tout l'organisme, surtout dans la rate. Les cobayes meurent donc d'infection à forme septicémique.

A mesure que la mort s'éloigne du terme ordinaire indiqué plus haut, les microbes trouvés à l'autopsie deviennent moins abondants.

Ils commencent à diminuer, puis à disparaître, d'abord du sang circulant, où ils sont toujours moins abondants même dans les formes aiguës, ensuite des reins et enfin du foie.

La rate est l'organe où l'on trouve toujours des microbes, même après une longue maladie. Seulement, dans quelques cas d'une durée exceptionnelle (40-50 jours), l'animal peut mourir d'intoxication et de cachexie, et le cadavre se présenter stérile.

Après avoir établi le fait assez curieux d'une septicémie qui tue les animaux après une maladie fébrile de 7 jours, il restait à étudier la façon de se comporter des microbes inoculés dans l'organisme pendant cette période cyclique.

Dans ce but, j'ai inoculé, en même temps, plusieurs séries de cobayes, que je sacrifiais de 12 en 12 heures, en pratiquant des cultures comparatives du sang et des viscères, jusqu'au moment où la *période cyclique* terminée, ils commençaient à succomber spontanément.

De cette façon, j'ai pu vérifier l'ordre suivant de faits : après

12 heures, les microbes inoculés sous la peau apparaissent déjà dans la rate d'une façon constante; ce n'est qu'en cultivant de grandes quantités de sang dans des milieux liquides qu'on peut obtenir alors des cultures positives.

Après 24 heures, on obtient des cultures positives même avec le foie.

Du 2^e au 5^e jour inclusivement, sauf des exceptions, les cultures restent complètement stériles, ou montrent la présence de quelques rares microbes et seulement dans la rate. Au 6^e jour, il se fait une brusque invasion générale des microbes dans le sang et les organes, ayant toujours son siège principal dans la rate, de telle sorte qu'au 7^e jour, c'est-à-dire lorsque la mort arrive spontanément, la multiplication générale et abondante des microbes prend le type d'une véritable septicémie.

Cette façon de se comporter des microbes ictéroïdes, dans l'organisme des cobayes pendant la maladie que nous avons décrite, mérite de fixer toute notre attention, non seulement parce que, comme nous verrons plus loin, le même fait se répète aussi chez les lapins et les singes, mais parce que ce type infectieux, expérimental, présente beaucoup d'analogies avec celui qui se vérifie spontanément chez l'homme,

Un dernier fait curieux de l'infection sous-cutanée chez les cobayes, c'est l'absence complète ou l'extrême rareté des microbes dans les cavités séreuses.

En effet, même dans les cas de développement très rapide, les cavités pleurales et péritonéales restent le plus souvent stériles ou donnent lieu à de rares colonies, l'examen microscopique du liquide péritonéal montre parfois la présence de grands phagocytes remplis de microbes, sans que ceux-ci puissent se rencontrer à l'état libre.

Cela contraste singulièrement avec le résultat de la plupart des infections expérimentales, surtout de celles qui sont dues au *colibacille* ou au *bacille typhique*, lesquels, comme on le sait, quel qu'en soit le mode de pénétration dans l'organisme, trouvent toujours, surtout dans la cavité péritonéale, un milieu électivement favorable à leur localisation et à leur multiplication.

2^e *Infection péritonéale.* — Ce mode d'infection chez les cobayes ne présente d'intérêt qu'en tant qu'il établit un fait que nous utiliserons bientôt, et qui est en rapport avec tout ce que

nous venons de dire relativement aux localisations séreuses du *bacille ictéroïde*, et avec ce que nous avons signalé à propos de l'infection chez les souris blanches.

En ce qui regarde la durée de la maladie, la voie péritonéale l'abrège un peu. Le plus souvent les cobayes meurent en 4 jours, présentant un amaigrissement considérable et un abondant exsudat séro-fibrineux du péritoine. Pour tout le reste, le résultat anatomo-pathologique est identique à celui qu'on trouve chez les cobayes tués par infection sous-cutanée.

Par exception et indépendamment de la dose du virus (qui fut une fois de 10 c. c.), la mort peut arriver à la fin du terme ordinaire, c'est-à-dire 6-7 jours.

En ce cas, l'exsudation péritonéale est d'ordinaire hémorragique et les lésions des viscères sont beaucoup plus accentuées; le *thymus* est extraordinairement hypertrophié, la *rate* est très volumineuse, les *reins* sont enflammés et l'*urine* peut présenter de l'albumine, des corpuscules gras et même des spermatozoïdes.

L'infection est toujours générale et à type sépticémique comme dans tous les autres cas, mais le point intéressant est que la sécrétion péritonéale, quelle qu'en soit la nature, présente une quantité très faible de microbes, nullement en rapport avec leur nombre si abondant dans tout le reste de l'organisme.

En outre, l'examen microscopique de la sécrétion péritonéale démontre bien rarement la présence de bacilles libres : ils se trouvent tous généralement dans l'intérieur des leucocytes polynucléaires.

Cela nous amène à établir que le *bacille ictéroïde*, même dans les cas où, après avoir vaincu la résistance naturelle de l'organisme, il produit une infection générale, a toujours de la peine à vivre et à se multiplier dans les grandes cavités séreuses.

3° *Infection intraveineuse.* — L'injection du virus dans les veines, de même que l'infection péritonéale, abrège parfois la durée de la maladie. Quant aux lésions anatomiques et à l'action des microbes dans l'organisme, le résultat en est identique à celui qu'on obtient au moyen des injections sous-cutanées.

4° *Infection par les voies respiratoires.* — Ce mode de contagion offre, même au point de vue pratique, un certain intérêt,

puisque, comme on le sait, il reste encore à établir quelle est en réalité la voie de pénétration du virus dans l'organisme humain.

Je produis l'infection en injectant directement dans la trachée, après la trachéotomie, une goutte de bouillon-culture de 24 heures.

La mort de l'animal survient, règle générale, au bout de 16 à 48 heures. Dans les cas les plus rapides, on trouve à l'autopsie une pneumonie lobulaire bilatérale, avec congestion intense de la plus grande partie du poumon, et exsudat séreux ou légèrement hémorragique dans la plèvre. Le péritoine contient d'ordinaire un peu de sécrétion citrine, le foie et la rate sont congestionnés, les intestins sont diarrhéiques et présentent une entérite desquamative.

Le recherche bactériologique est *négative le plus souvent*. Rarement, on trouve quelques microbes dans l'exsudat pleural et dans la rate.

Lorsque les cobayes meurent après deux jours, le résultat anatomique est *absolument négatif* : il n'y a pas trace de processus inflammatoires dans les poumons; on ne trouve même pas la moindre altération dans les viscères; même la rate garde son aspect normal.

L'examen bactériologique démontre seulement la présence de petites quantités de microbes dans les poumons *en apparence sains* et, comme toujours, dans la rate.

Donc, dans les cas d'infection chez les cobayes par la voie respiratoire, le *processus morbide a moins le type ordinaire d'une infection générale, que celui d'une véritable intoxication*.

On ne peut laisser passer inaperçues les analogies qui lient étroitement ce résultat à ceux qu'on obtient souvent dans la fièvre jaune humaine, lorsqu'on trouve le cadavre absolument stérile ou simplement contaminé par quelques microbes d'infections secondaires.

Quelle que soit la voie de pénétration du virus et la durée de la maladie chez les cobayes, celle-ci se développe toujours sans infections secondaires. Les cultures qu'on obtient à l'autopsie sont complètement pures.

En ce qui regarde la virulence des microbes, je dirai en général que le *bac. ictéroïde* conserve assez bien et longtemps sa virulence dans les cultures artificielles.

Des cobayes qui meurent dans la période cyclique ordinaire, on retire un virus doué d'une activité toujours constante.

Dans les cultures provenant des cas où la mort est survenue exceptionnellement en 2 ou 3 jours, on n'observe aucune augmentation de la virulence ordinaire. Injectées à d'autres cobayes, elles reproduisent invariablement la période cyclique ordinaire de la maladie.

J'ai observé parfois que la mort survenait en 36-48 heures après des injections de cultures provenant de chats et de singes.

Mais ce fait n'est pas constant, et, en outre, cette augmentation de virulence est tout à fait transitoire : au 2^e passage, tout revient à son état normal. Je n'ai pas réussi à obtenir chez les cobayes une maladie à marche très aiguë et constante.

En résumé, la maladie déterminée chez les cobayes par le *bac. Jictéroïde* présente les caractères principaux et constants suivants : adénites axillaires et inguinales et lésions hépatiques dégénératives dans les cas chroniques. On rencontre plus rarement des entérites, des néphrites et de l'albuminurie ; et plus rarement encore des épanchements hémorragiques dans les séreuses.

Le tableau bactériologique est celui d'une *infection* dans les cas où la pénétration du virus a été faite par voie sous-cutanée, intraveineuse ou péritonéale, et celui d'une *intoxication* dans les cas d'infection par les voies respiratoires.

C. L'INFECTION AMARILE CHEZ LES LAPINS. — Le lapin peut être considéré comme l'animal de choix pour l'infection amarile expérimentale. Il est doué d'une sensibilité plus grande que celle de tout autre animal de laboratoire, et il a sur les cobayes eux-mêmes les avantages suivants : il meurt toujours dans une période fixe, ne présente jamais la maladie chronique, quelle que soit la dose de virus employée, et peut être tué régulièrement en 48 heures par injection intraveineuse.

Il est utile de faire remarquer à cet égard que, pour les expériences sur les lapins, il n'est pas indifférent d'employer des cultures provenant des cobayes ou réciproquement.

En général, le virus passé à travers les cobayes, tout en se conservant très actif pour ces derniers, s'atténue un peu pour le lapin, et réciproquement, le virus passé par les lapins s'atténue pour les cobayes. Cependant, il ne s'agit pas là d'un fait constant.

Une double série de recherches instituées dans le but d'établir l'importance de ce fait m'a donné les résultats que je résume dans le tableau suivant.

Le virus des lapins provenait de 67 passages successifs et non interrompus, obtenus par injection intraveineuse.

Le virus des cobayes provenait d'une série indéterminée de passages successifs obtenus toujours de cobaye à cobaye, depuis le commencement de mes travaux.

Les injections furent exécutées par voie sous-cutanée.

VIRUS PASSÉ A TRAVERS LES LAPINS

	Dose de la culture inoculée.	Mort après :		Dose de la culture inoculée.	Mort après :
Lapin 1 ^o	0,1 c. c.	48 heures	Cobaye 1 ^o	0,1 c. c.	22 jours
» 2 ^o	0,2 »	7 jours	» 2 ^o	0,2 »	17 »
» 3 ^o	0,5 »	5 »	» 3 ^o	0,5 »	23 »
» 4 ^o	1,0 »	5 »	» 4 ^o	1,0 »	10 »
» 5 ^o	2,0 »	5 »	» 5 ^o	2,0 »	5 »

VIRUS PASSÉ A TRAVERS LES COBAYES

	Dose de la culture inoculée.	Mort après :		Dose de la culture inoculée.	Mort après :
Lapin 1 ^o	0,1 c. c.	3 jours	Cobaye 1 ^o	0,1 c. c.	3 jours
» 2 ^o	0,2 »	8 »	» 2 ^o	0,2 »	7 »
» 3 ^o	0,5 »	7 »	» 3 ^o	0,5 »	10 »
» 4 ^o	1,0 »	8 »	» 4 ^o	0,0 »	5 »
» 5 ^o	2,0 »	8 »	» 5 ^o	2,0 »	6 »

Malgré les grandes oscillations dans les résultats de ces expériences, ce qui arrive très souvent dans l'infection amarile expérimentale, il se dégage pourtant de l'ensemble le fait que je viens de signaler : *Les cultures passées par les lapins sont pour ces animaux beaucoup plus actives que les cultures passées par les cobayes, et réciproquement.* L'atténuation du virus qui provient des passages à travers des animaux d'espèces différentes, devient bien plus manifeste chez les cobayes que chez les lapins, parce que ces derniers, comme je l'ai déjà dit, sont aussi beaucoup plus sensibles que les premiers à l'infection amarile.

Il est probable que, sur les tableaux ci-dessus, on ne manquera pas de relever une particularité réellement curieuse. Dans les deux séries des lapins et dans la dernière des cobayes, ce sont les plus petites doses de virus qui ont tué dans le plus court espace de temps.

C'est un fait que j'ai eu l'occasion de vérifier plusieurs fois dans d'autres séries de recherches, mais dont il m'est impossible de donner l'explication, d'autant plus qu'il ne se répète pas d'une manière constante.

L'infection expérimentale chez les lapins peut être déterminée par les mêmes voies que chez les cobayes.

1° *Infection sous-cutanée.* — La dose minima mortelle n'est pas déterminée, mais on peut la considérer comme très faible, puisqu'on obtient toujours la mort des animaux dans la même période de temps, c'est-à-dire entre 4 et 5 jours, aussi bien en injectant 0,1 c. c., que 2 c. c. Par exception, la mort peut survenir dans un espace de temps beaucoup plus court.

Les phénomènes objectifs présentés dans le cours de la maladie n'ont rien d'intéressant.

L'animal a des hyperhémies et une diminution constante du poids du corps, mais il reste avec le même aspect et bien portant, même lorsque les microbes se trouvent en quantité dans le sang. Le processus biologique de l'infection chez les lapins est à peu près le même que chez les cobayes, avec cette seule différence que l'invasion générale des microbes dans l'organisme se fait longtemps avant la mort.

En effet, en sacrifiant de 12 en 12 heures des lapins inoculés en même temps avec une dose de 0,5 c. c. de bouillon-culture, voici ce qu'on observe : pendant les premières 24 heures, tous les organes se trouvent stériles, mais, à partir de la 36^e heure, les cultures du sang et du foie sont positives et celles de la rate montrent le *b. ictéroïde* en quantité innombrable ; au 3^e jour, tout l'organisme est déjà envahi, la rate est déjà hypertrophiée et farcie de microbes. Il est facile d'obtenir aussi d'abondantes cultures du sang circulant, même 24 heures avant la mort, en tirant de la veine auriculaire quelques gouttes au moyen d'une pipette effilée.

Le résultat anatomique est le suivant : hypertrophie considérable des ganglions axillaires et inguinaux, surtout de ceux

qui correspondent au côté de l'inoculation; dans la cavité thoracique, la glande *thymus* apparaît ordinairement hypertrophiée et congestionnée; les poumons sont intacts. A l'ouverture de la cavité abdominale, les *masses intestinales* se montrent énormément distendues et diarrhéiques, et on trouve parfois dans la cavité abdominale une certaine quantité de liquide hémorragique. La *rate* est toujours hypertrophiée et présente, chez les lapins comme chez les cobayes, le caractère constant et presque spécifique de l'infection amarile.

Le degré de cette tuméfaction splénique n'est pas toujours identique, mais la rate présente à peu près le même aspect que la rate pneumococcique : elle est de couleur rouge brun, tuméfiée, consistante, et sèche à la coupe. L'examen histologique des coupes fixées à l'alcool ou au liquide de Flemming, démontre une infiltration hémorragique énorme de tout le tissu splénique, en particulier sous la capsule; les éléments propres de la rate se trouvent désagrégés ou réunis en tout petits groupes, au milieu d'une grande étendue de sang extravasé. Les microbes s'y rencontrent en abondance, mais ils sont réunis, comme chez l'homme, en petits amas compacts, situés au milieu des amas sanguins.

Le *foie* est toujours très congestionné et de couleur foncée. A l'examen histologique (fixation au liquide de Flemming et coloration par la méthode Martinotti), on voit de suite une énorme congestion vasculaire de tout l'organe; les veines centrales, de même que le réseau capillaire environnant, sont tellement dilatées et gorgées de sang que la travée cellulaire se trouve souvent extraordinairement comprimée et réduite. En quelques points, le protoplasma cellulaire se présente moins granuleux, presque raréfié ou contenant des vacuoles, et parfois diminué de volume; mais il garde toujours ses contours nets.

Les noyaux sont le plus souvent intacts; dans le *tissu connectif périlobulaire*, il existe toujours, à un degré variable, une infiltration leucocytaire souvent très remarquable.

Chez le lapin on observe un commencement de *stéatose* de la cellule hépatique, mais dans des proportions très limitées.

La plupart des cellules ne sont pas atteintes; mais, dans le champ du microscope, on trouve toujours de nombreux groupes de gouttes de graisse, de diverses dimensions, colorées en noir

par l'acide osmique. Ces gouttelettes adipeuses sont situées dans le tissu hépatique sans règle fixe, tantôt en petits amas, tantôt sous forme de chaînettes ou de fines granulations irrégulièrement distribuées.

On n'observe jamais de gouttes de grandes dimensions, analogues à celles qu'on rencontre dans le foie des animaux plus grands et que nous avons décrites chez l'homme.

Les *reins* présentent chez les lapins, plus fréquemment que chez les cobayes, des altérations de nature inflammatoire. Les affections glomérulaires et les hémorragies de la substance corticale y sont très fréquentes. L'examen histologique montre toujours un gonflement trouble de la plupart des épithéliums, dont une grande partie se trouve très souvent en complet état nécrotique et réduite en amas informes, granuleux et sans noyau.

L'intérieur des *tubuli* se trouve considérablement réduit et parfois rempli de *détritus*, d'éléments épithéliaux et de cylindres hyalins, parfois très étendus, et contenant dans leur intérieur des cellules épithéliales.

En quelques points, ces cellules épithéliales sont tombées de la coupe et alors le cylindre prend un aspect *fenêtré*.

Les glomérules présentent parfois des anses vasculaires privées d'épithélium; mais en général elles paraissent simplement remplies de sang en excès. Les vaisseaux sanguins du tissu connectif interlobulaire sont aussi, en différents points, engorgés, présentant, le long de leur axe, des dilatations lacuneuses dont la dimension atteint, bien des fois, le diamètre des sections des *tubuli*, et qui sont visibles même à l'œil nu, dans les pièces durcies à l'alcool, sous forme de petites raies brônâtres, qui se dirigent perpendiculairement à la partie corticale, en suivant le cours des canalicules.

Les hémorragies interstitielles étendues, accompagnées de destruction d'une grande partie de tissu rénal, ne sont donc pas rares. En ce cas, la zone hémorragique apparaît comme une couche compacte, uniforme, de fibrine coagulée, au milieu de laquelle on trouve accumulés des globules sanguins et des sections transversales entières de *tubuli* rénaux, désagrégés en bloc du reste du tissu.

En ce qui regarde la *dégénérescence graisseuse*, elle est très

peu accentuée, seulement dans le centre de quelques *tubuli* où, au milieu de détritux épithéliaux dégénérés, on observe parfois quelques granulations noires très fines.

Quant à l'*urine*, elle peut se trouver en quantité variable, parfois limpide, et parfois extrêmement riche en sédiment. La présence de l'albumine n'est pas constante.

Les résultats des recherches bactériologiques sont les suivants : les microbes se trouvent répandus dans le sang et dans les organes en quantité innombrable et à l'état de pureté absolue ; seulement, dans la cavité péritonéale, ils sont toujours très rares et en grande partie englobés par les leucocytes. Il s'agit donc d'une véritable septicémie, beaucoup plus grave que celles que nous avons décrites chez les souris et les cobayes.

Comme l'infection amarile ne prend jamais chez les lapins la forme chronique, les altérations anatomiques sont limitées à celles que nous avons décrites jusqu'ici.

2^o *Infection intraveineuse*. — Elle ne diffère des précédentes que dans la durée de la maladie et l'intensité des lésions anatomiques.

En conservant le virus dans son état de plus grande activité au moyen de passages successifs, on parvient à obtenir, comme règle fixe, la mort des lapins en 48 heures, par l'injection intraveineuse (dans une veine marginale de l'oreille) de 0,1 c. c. d'une bouillon-culture de 24 heures.

La seule différence qui existe entre le résultat anatomique de l'infection par voie sous-cutanée et celui de l'infection par voie intraveineuse, est représentée par la tuméfaction de la rate, qui, dans ce dernier cas, est toujours un peu moins prononcée.

Malgré cela, on peut considérer comme fréquents les cas dans lesquels on trouve une tuméfaction splénique marquée, même dans le cas de l'infection intraveineuse. En outre, la distribution des microbes dans les tissus n'est pas celle que nous avons décrite plus haut, dans les lapins qui meurent par infection sous-cutanée. En ce cas, en effet, nous avons vu que les *bac. ictéroïdes* se réunissent en petits amas, ce qui les fait apparaître presque toujours dans les sections sous la forme de petits tas. Quand, au contraire, le lapin meurt en 48 heures par infection intraveineuse, les microbes apparaissent sur les coupes distribués

irrégulièrement parmi les tissus, où ils ne forment presque jamais de groupes nombreux.

Parfois on observe de plus l'entérite hémorragique; une seule fois j'ai observé un cas typique d'hémoglobinurie. La vessie était en ce cas complètement remplie d'urine, de couleur rouge-bordeaux; l'examen microscopique ne révéla pas la présence de globules rouges. Il s'agissait donc de pigment sanguin dissous et passé à travers le rein. Cet organe se présentait en effet, des deux côtés, gravement altéré. Il était extraordinairement congestionné, dans presque sa moitié, d'une couleur noirâtre et de consistance molle.

La constatation de ces résultats, bien qu'extrêmement rares, constitue un argument de plus à l'appui de la grande importance qu'on doit attribuer à la disposition individuelle, dans l'analyse des phénomènes morbides dus à un même virus.

3° *Infection par les voies respiratoires.* — Ce mode d'infection est sûr, mais il n'est pas aussi constant par rapport à la durée de la maladie.

En effet, la même dose de 2 ou 3 gouttes de bouillon-culture, inoculée directement dans l'appareil bronchial, par la trachéotomie, peut tuer en 16 heures, comme en 5 ou 6 jours.

Dans le premier cas, les lésions anatomiques se limitent à de très petits foyers d'infiltration pulmonaire et à des congestions viscérales diffuses. La rate apparaît cependant déjà un peu tuméfiée et les intestins sont distendus et diarrhéiques.

Dans les cas à durée plus longue, les poumons sont œdémateux et avec de nombreux foyers de pneumonie lobulaire; parfois on observe aussi des lobes pulmonaires entiers atteints d'un vrai processus d'hépatisation rouge; les ganglions lymphatiques bronchiaux sont hypertrophiés et la tuméfaction splénique est énorme.

Le tableau bactériologique est toujours celui d'une septicémie. L'exsudat pulmonaire est riche en microbes, comme toutes les autres humeurs de l'organisme.

Les cavités séreuses, dans les cas à marche très aiguë, sont généralement tout à fait stériles; dans les cas qui se prolongent de quelques jours, elles sont envahies à leur tour par une certaine quantité de microbes, dont le nombre est bien inférieur à celui qu'on trouve dans les organes ou dans le sang circulant.

Dans ce genre d'infection, qui peut être considéré comme une des plus graves, se répète donc le fait déjà observé dans l'infection amarile des souris et des cobayes, c'est-à-dire la résistance des cavités séreuses à la localisation du *b. ictéroïde*.

En résumant donc nos résultats sur l'infection amarile expérimentale des lapins, nous trouvons comme phénomènes constants le cours cyclique de la maladie, les adénites axillaires et inguinales, l'hypertrophie de la glande thymus et la tuméfaction splénique. En outre, le virus est capable de déterminer dans les lapins : la néphrite, l'entérite, l'albuminurie et l'hémoglobi-nurie; enfin, parfois, il peut y manifester des propriétés hémor-ragipares.

D. L'INFECTION AMARILE CHEZ LES CHIENS. — Le chien est l'animal le plus avantageux, pour faire ressortir les étroites analogies anatomiques et symptomatologiques qui existent entre la fièvre jaune expérimentale et la fièvre jaune humaine.

Mais, comme sa sensibilité est moindre que celle du cobaye et du lapin, l'injection du virus doit être pratiquée par voie intraveineuse et à dose plus élevée, impossible à indiquer d'avance pour chaque cas, car elle est influencée par la grandeur, l'âge et la race de l'animal.

Cependant, une fois le processus infectieux déterminé, il se manifeste et se développe avec une violence de symptômes et une complication de lésions telles qu'il rappelle le tableau clinique et anatomique de la fièvre jaune chez l'homme.

Il est impossible de tracer un tableau morbide général, comme nous l'avons fait pour les cobayes et les lapins, chez lesquels la maladie revêt un type presque constant. Chez les chiens, les résultats des expériences varient presque d'un cas à l'autre. Les seules exceptions sont celles où la mort survient par septicémie très aiguë en 12-24 heures. Il vaut donc mieux rapporter quelques expériences parmi les plus typiques.

EXP. I. — Chien de kg. 10,200.

12 août 1896. — Température rectale 38°,2. Injection intraveineuse de 10 c. c. d'une culture-bouillon de 24 heures.

Peu après l'injection, l'animal est pris d'un *tremblement* général : il présente le vomissement, la diarrhée et le ténésme vésical. Après une heure environ, il ne peut se tenir debout, la dyspnée se manifeste, le tremblement augmente, il se jette par terre et tombe en coma.

13 août. — L'animal garde la position du jour précédent et présente les

mêmes symptômes. La température rectale est à 39°,7'; il urine beaucoup et il présente un catarrhe aigu des conjonctives et du nez. Il ne touche pas à sa nourriture.

14 août. — Le même état comateux continue, ainsi que le jeûne.

15 août. — Poids kg. 8,400; les conditions générales sont pires, l'adynamie et l'abstinence sont complètes, la diarrhée est profuse, mais l'animal réussit à avaler un peu d'eau et vomit très rarement. Il reste dans cet état pendant 9 jours, c'est-à-dire jusqu'au 24 août, où une kératite bilatérale survient : les deux cornées sont opaques et infiltrées de pus. Le même état comateux persiste, interrompu seulement par de continus et violents accès de toux rauque. L'examen des urines démontre la présence d'une grande quantité d'albumine.

23 août. — L'animal est complètement aveugle et ne réussit pas encore à se tenir sur ses pattes; outre la kératite et la *broncho-pneumonie* il se manifeste un coryza aigu et violent, qui empêche la respiration par les narines : le chien est obligé de respirer la bouche ouverte, et, comme il se trouve étendu par terre dans un état de somnolence ininterrompue, la fermeture instinctive des mâchoires détermine à chaque instant de violents attaques d'asphyxie, suivie d'accès de dyspnée. Il commence à prendre quelques aliments.

Il sort des narines une abondante sécrétion catarrhale de couleur vert clair. Je soupçonne la présence de pigments biliaires dans le sang et je pratique une petite saignée de la jugulaire : le sérum extrait du caillot est *lactescent* et de couleur *vert olive*. Cette couleur vert olive est propre au sérum des convalescents de quelques maladies de fièvre jaune, chez lesquels l'ictère est très développé.

31 août. — Poids kg. 6,800. Temp. rectale 39°2'. L'œil droit est guéri de la kératite, mais le gauche présente encore la cornée infiltrée de pus dans sa chambre antérieure.

1^{er} septembre. — Poids kg. 7,020. La température est redevenue presque normale (38°,7), mais les conditions générales de l'animal sont toujours mauvaises. Il est toujours étendu par terre; la toux est continue, le catarrhe nasal plus abondant, la respiration excessivement dyspnéique, la faiblesse extrême.

Il continue dans cet état presque sans variations jusqu'au :

15 septembre. — Poids kg. 7,540. Temp. rectale 38°,5. Les articulations des membres antérieurs sont tuméfiées, enflammées et douloureuses. L'examen des urines démontre toujours l'existence de grandes quantités d'albumine. Enfin, les conditions générales ne paraissent s'améliorer que vers le 28 septembre, c'est-à-dire 46 jours après le commencement de la maladie.

Peu à peu le chien commence à se remuer et à se nourrir plus abondamment; il n'a plus de fièvre et les yeux sont complètement guéris. Les tuméfactions articulaires persistent encore.

Le 14 octobre suivant, c'est-à-dire 63 jours après l'injection du virus et 16 jours après l'entrée en franche convalescence, je pratique une nouvelle saignée et je sépare du caillot un sérum *lactescent* (analogue à celui qui a été récemment signalé chez l'homme néphritique) mais sans pigment et

doué d'un faible pouvoir préventif chez les animaux. Le chien resta par la suite en vie et fut destiné à la vaccination.

Le 9 mars 1897, c'est-à-dire 7 mois après, il pesait kg. 14,800 et avait reçu en tout, par injections intraveineuse, 300 c.c. de culture en bouillon et plusieurs cultures sur gélose.

EXP. II. — Chien jeune de kg. 5,120.

1^{er} septembre 1896. — Temp. rectale 38° 6. Injection intraveineuse d'une culture sur gélose délayée dans 1 c. c. de culture en bouillon.

Immédiatement après l'injection, le chien vomit tout le contenu de l'estomac et, après une heure environ, il tombe en profond coma.

Il meurt dans la nuit du même jour.

AUTOPSIE. — Dans la *cavité thoracique*, rien de remarquable; *cavité abdominale*, rate et foie très congestionnés; *estomac* dilaté et rempli de liquide sanguinolent; la *muqueuse gastrique* est tuméfiée et tellement congestionnée qu'elle présente la couleur *rouge vineux*, caractéristique de la gastrite aiguë générale. Tout le canal intestinal offre la muqueuse également tuméfiée, rougie et de la même couleur que la muqueuse gastrique; en plusieurs points, on observe des ecchymoses, et le contenu de l'intestin grêle est représenté par une énorme quantité de mucosités et de sang.

Il s'agit d'une vraie entérite hémorragique des plus graves.

Les cultures démontrent la présence du *b.ictéroïde* dans tous les organes et en quantités innombrables.

EXP. III. — Chien de kg. 7,800.

2 septembre 1896. — 11 heures, m. : injection intraveineuse d'une culture sur gélose, délayée dans 1 c. c. de bouillon-culture.

1 heure s. : Le chien a vomi abondamment, il est accroupi et présente une respiration accélérée et dyspnéique.

2 heures s. : Il est toujours étendu et se plaint continuellement, saisi d'un tremblement général. Les mâchoires sont ouvertes et de la langue pendante coule abondamment du liquide gastrique mêlé de sang.

Une photophobie intense se manifeste.

A. 2 h. 30, le chien continue à pousser des cris plaintifs, il est complètement abattu, allonge le cou pour respirer librement, comme s'il était menacé d'asphyxie; la diarrhée sanguine apparaît. A 2 h. 40, il meurt.

AUTOPSIE. — *Cavité thoracique* : poumons avec taches ecchymotiques; *cavité abdominale* : rate un peu congestionnée, foie avec de nombreuses taches jaunâtres. L'examen microscopique pratiqué à l'état frais, grâce à l'emploi de l'acide osmique, montre les cellules hépatiques déjà riches en gouttes de graisse. Les reins sont congestionnés; l'*estomac* présente une muqueuse extraordinairement tuméfiée et si congestionnée qu'elle a une couleur générale rouge vin très marquée; les *intestins* présentent, dans toute leur étendue, une muqueuse d'une couleur rouge écarlate, tuméfiée, recouverte d'exsudat catarrhal, et, en plusieurs points, hémorragique; les parois intestinales, observées extérieurement, ne présentent rien d'anormal.

Les cultures démontrent la présence de grandes quantités de *b. ictéroïdes* dans tous les organes, mais surtout dans la rate.

Exp. IV. — Chien de kg. 8.

3 septembre 1896. — 11 h. m. Injection intraveineuse de 5 c. c. de bouillon-culture.

1 h. s. : l'animal est triste, en proie à un frisson général et à de violents efforts de vomissement. Il a déjà rejeté tout le contenu stomacal (environ 1,000 gr. d'aliments à peine digérés).

6. h. s. : Les efforts de vomissement deviennent moins intenses, mais l'animal est complètement abattu.

4 septembre. — Les conditions générales sont meilleures, mais l'adynamie et l'abstinence des aliments n'ont pas tardé à survenir.

Les jours suivants, on ne remarque rien de nouveau dans l'état général toujours mauvais. La diminution du poids du corps est progressive et constante. Le 15 septembre, le poids est descendu à kg. 6,440, et les déjections apparaissent tachées de sang.

19 septembre. — Le poids est encore descendu à kg. 5,540 et de continues entérorragies surviennent, elles se répètent les jours suivants jusqu'au 23, où l'animal meurt, après avoir maigri jusqu'à kg. 5,040.

AUTOPSIE. — *Cavité thoracique* : les *poumons* sont normaux ; le *sang* du cœur, très épais et à demi coagulé, présente une consistance et une couleur semblables au goudron de Norvège ; *abdomen* : le *foie* est couleur *feuille morte* avec de très nombreuses taches d'étendue variable, couleur *jaune chamois*.

L'examen microscopique à l'état frais, avec l'acide osmique, montre non seulement *toutes les cellules hépatiques* en proie à une dégénérescence grasseuse extraordinairement intense et diffuse, mais de nombreuses et grosses gouttes de graisse complètement libres, à tel point que l'acide osmique finit par noircir presque toute la préparation ; la *rate* est un peu augmentée de volume et flasque ; les *reins* présentent les signes d'une néphrite grave, avec dégénérescence grasseuse diffuse, reconnaissable même à l'œil nu par l'aspect presque jaunâtre du parenchyme ; la *vessie* est fortement contractée et contient quelques gouttes d'urine fortement albumineuse ; l'*estomac* et les *intestins* remplis d'un liquide couleur *café* ; dans les parties supérieures de l'intestin grêle, la muqueuse est recouverte d'une abondante mucosité couleur jaunâtre, mais les parois intestinales ont un aspect presque normal, à l'exception de quelques points plus ou moins atteints d'inflammation catarrhale.

Les *cultures* du sang et des viscères permettent de constater la présence d'une grande quantité du *bac. ictéroïde* mêlé de *coli-bacille*.

L'analyse chimique du sang a révélé une quantité durée égale à 4,27 0/00.

Exp. V. — Chien de kg. 3,630.

8 septembre 1896. — 10 h. m. : Injection intraveineuse d'une culture sur gélose délayée dans du bouillon.

Deux heures après l'injection, l'animal a vomi tout le contenu gastrique. A 4 h. s., il est très mal, souffre de photophobie, vomit continuellement et présente de la diarrhée sanguine : Adynamie complète.

Il meurt dans la nuit.

AUTOPSIE. — *Thorax* : congestion pulmonaire; *abdomen* : rate hypertrophiée, noire, engorgée, friable; *foie* exsangue, desséché, avec des zones de dégénérescence graisseuse et plusieurs points ecchymotiques; on observe dans *l'estomac* la muqueuse de couleur rouge vin, avec de nombreuses ecchymoses sous-muqueuses, présentant l'aspect d'une gastrite hémorragique très aiguë; tout le *canal intestinal* présente la muqueuse dans le même état, c'est-à-dire tuméfiée, de couleur rouge-vin, avec beaucoup d'ecchymoses et tous les signes de l'entérite aiguë par cyanure de potassium. Le contenu intestinal est composé d'une quantité extraordinaire de matière visqueuse, couleur chocolat avec des stries sanguines; les *reins* sont congestionnés; la vessie est contractée et vide d'urine.

Les cultures démontrent la présence de grandes quantités de *bacilles* *ictéroïdes* dans les organes, et d'une petite quantité dans le sang.

Exp. VI. — Chien de kg. 4,650.

9 septembre 1896. — A 10 h. m. Injection intraveineuse de 2 c. c. de bouillon-culture.

Quelques heures après l'injection, l'animal commence à faire des efforts de vomissements et finit par expulser tout le contenu gastrique; il reste un peu abattu et adynamique, mais, les jours suivants, il revient à peu près aux primitives conditions générales satisfaisantes, quoique la température reste à 40° environ 4 jours de suite.

Le poids du corps diminue aussi d'une manière sensible.

19 septembre. — Cependant, après 10 jours, il n'est descendu qu'à kg. 4,080; la fièvre a disparu complètement, l'état général est excellent; je pratique une seconde injection endo-veineuse de 2 c. c. de culture en bouillon.

Après cela, le poids du corps diminue de nouveau rapidement, l'état général s'aggrave, surtout l'adynamie qui s'accroît davantage et, le 24, apparaît la diarrhée sanguine. Le 26, l'animal se trouve très mal; le 27, il est étendu, immobile dans sa cage, dans un état comateux profond, interrompu seulement par des gémissements et des accès de dyspnée.

28 septembre. — La mort survient.

AUTOPSIE. — *Thorax* : *poumon* gauche un peu congestionné, *sang* du cœur, en grande partie liquide et très pâle. *Abdomen* : *foie* gros, sec, de couleur rouge tirant à l'orange (semblable au foie de l'empoisonnement phosphorique) avec de nombreuses taches jaunes. L'examen microscopique démontre une dégénérescence graisseuse diffuse de toutes les cellules hépatiques; la *vésicule biliaire* est intacte et contient de la bile excessivement épaisse de couleur jaune or; *rate* grosse, tuméfiée, rouge foncé, friable; les deux *reins* présentent tous les caractères macrosopiques du *gros rein blanc*; à la surface on trouve plusieurs taches hémorragiques; la section permet de voir le parenchyme blanc sale, anémié, très peu résistant; la *vessie* est fortement contractée et ce n'est qu'au moyen d'une pipette que je parvins à recueillir quelques gouttes d'urine limpide, mais qui se coagule immédiatement au contact de la chaleur; la *muqueuse gastro-intestinale* n'offre ni congestion ni hyperhémie d'aucune espèce, mais elle est tuméfiée, de cou-

leur gris sale, et atteinte d'un processus catarrhal manifeste, dont l'abondante sécrétion remplit presque complètement le canal digestif qui ne contient pas de substances alimentaires.

Les *cultures*, pratiquées avec du sang et différents organes, montrent une quantité innombrable de *bacilles ictéroïdes*.

Le sang contient 3, 15 0/00 d'urée.

Exp. VII. — Chien de kg. 3,300.

10 octobre 1896. — 9 h. m. : Injection endoveineuse de 2 c. c. de bouillon-culture.

Les premières heures suivantes, l'animal présente les symptômes ordinaires déjà indiqués dans les autres expériences, c'est-à-dire : adynamie, vomissement, ténésme vésical et diarrhée.

La température de 38°6 monte à 40°-40°7 et reste telle jusqu'au 13. Le 14 et le 16, elle est à 39°7. Le 16, elle remonte à 40°. Comme le 17, elle descend à 39°1, je pratique une nouvelle injection endoveineuse de 5 c. c. de bouillon-culture.

18 octobre 1897. — La mort arrive précédée de *vomissements sanguins* et d'entérorragies.

AUTOPSIE. — *Thorax* : rien de remarquable; *abdomen* : le foie est fortement dégénéré et parsemé de taches pâles couleur *feuille morte*. L'examen microscopique à frais, avec de l'acide osmique, démontre une dégénérescence graisseuse diffuse de toutes les cellules hépatiques; la *rate* est grossie et présente plusieurs taches d'infarctus sanguins; les *reins* présentent les signes de la néphrite aiguë très intense; la *vessie* est contractée et contient quelques gouttes d'urine très albumineuse; l'*estomac* est dilaté, la muqueuse tuméfiée et de couleur rouge sang, les *intestins*, remplis de mucus blanc jaunâtre, présentent aussi la muqueuse très épaissie et de couleur rouge écarlate.

Les *cultures* démontrent l'absence de microbes dans le sang et l'urine, leur extrême rareté dans le foie et leur présence en petite quantité dans la rate.

Exp. VIII. — Chien de kg. 4,060.

15 octobre 1896. — 9 h. m. Température rectale 38°5. Injection intraveineuse de 5 c. c. de bouillon-culture.

Après l'injection, l'animal offre les symptômes généraux déjà décrits, mais, vers le soir, il se remet un peu.

Les jours suivants, malgré une température oscillant toujours entre 39°7 et 40°, et une diminution constante du poids du corps, il se trouve en des conditions générales satisfaisantes.

23 octobre. — Huit jours après l'inoculation du virus, l'état du chien commence cependant à s'aggraver, présente de la diarrhée, de la somnolence, de la photophobie et du *vomissement couleur café*.

24 octobre. — Il tombe dans un état comateux profond, et meurt le 25.

AUTOPSIE. — *Thorax* : les *poumons* se présentent ecchymotiques sur quelques points; *abdomen* : le foie est de couleur jaunâtre, parsemé de taches

couleur *cuir naturel*. L'examen microscopique à frais, avec de l'acide osmique, montre les cellules complètement remplies de petites et de grosses gouttes de graisse; la *rate* est petite, desséchée, consistante, avec divers amas hémorragiques; les *reins* offrent une néphrite parenchymateuse diffuse; la *vessie* est contractée et contient environ 1 c. c. d'urine très albumineuse; l'*estomac* et les *intestins* sont remplis totalement d'une grande quantité de liquide *couleur café* qui, examiné au microscope, paraît constitué de bactéries de diverses espèces, de flocons épithéliaux, de globules et de pigment sanguin. La muqueuse de l'intestin grêle, dans toute son étendue, est tuméfiée, de couleur chocolat, avec de vastes ecchymoses, et recouverte d'un vernis muqueux, épais, résistant, de couleur rouge café. En plusieurs points, les *plaques de Peyer* se montrent énormément tuméfiées, proéminentes et ulcérées; tout autour il existe une infiltration hémorragique vaste et intense.

Les cultures avec du sang et divers organes donnent pour résultat la présence du *bac. ictéroïde* mêlé au *streptocoque*. Ce dernier prédomine dans la rate et sang, mais il est en quantité inférieure dans le foie et les reins.

Le sang contient 2,46 0/00 d'urée.

L'étude histologique des lésions anatomiques a une grande importance dans la fièvre jaune expérimentale du chien, car ses résultats sont identiques à ceux de la fièvre jaune chez l'homme.

Chez le chien, comme chez l'homme, la stéatose des organes et surtout de la cellule hépatique, représente une altération spécifique et partant constante.

A l'état frais, et sur les coupes des organes fixés au liquide de Flemming, l'aspect des tissus est parfaitement identique à celui qu'on observe chez l'homme.

Le foie est, comme on le comprend, l'organe qui est atteint de préférence. L'altération anatomique générale qui appelle immédiatement l'attention consiste en une dilatation capillaire qui, en certains endroits, devient tellement exagérée qu'elle simule presque un tissu angiomateux. Les sections des vaisseaux prennent les formes les plus variées et les plus irrégulières et, souvent, aux points de confluence, on trouve de grandes lacunes. Les colonnes hépatiques situées entre les capillaires sont réduites, parfois, à de subtiles trabécules, constituées par des cellules fortement altérées dans la forme, le plus souvent diminuées de volume, troubles, granuleuses et, en certaines parties, complètement détruites et réduites à des amas globuleux méconnaissables. Les noyaux des cellules, en général, se colorent peu (coloration à la safranine) et se montrent très pâles, tantôt gonflés, tantôt atrophiés. Le protoplasma cellulaire est

complètement altéré, il a perdu son aspect granuleux et offre une dégénérescence graisseuse tellement grave et diffuse, qu'elle ne peut se comparer qu'à celle qu'on rencontre chez l'homme ou dans les empoisonnements par le phosphore. Toutes les cellules sont atteintes à divers degrés.

Dans quelques-unes la dégénérescence se manifeste sous forme de petites granulations noires; dans d'autres il apparaît comme de grosses gouttes de graisse qui finissent par remplir tout le réticule; dans d'autres enfin la stéatose est si complète que toute la cellule est représentée par une tache noire uniforme, à contours un peu sinueux, et souvent avec une fenêtre circulaire dans la partie centrale, qui représente le noyau presque incolore ou détruit. L'aspect de ces *cellules grasses* peut se comparer à celui de quelques cellules nerveuses colorées en noir par la méthode osmio-bichromique de Golgi.

En observant les coupes à un faible grossissement, l'intensité du processus stéatogène apparaît encore plus claire. Le tissu hépatique se montre formé comme d'un réticulum irrégulier, constitué par les éléments hépatiques, dont les mailles se présentent parfois, sur un long trajet, complètement noircies par l'acide osmique, de telle sorte que la préparation prend un aspect curieux que la planche xiv peut faire comprendre mieux que toute description.

Il s'agit de séries entières de cellules hépatiques complètement transformées en un amas de substance graisseuse qui conserve parfois la forme des cellules primitives, et d'autres fois se réduit à une série de grosses gouttes de graisse.

L'analogie de ce processus stéatogène dû au *bacille ictéroïde*, avec celui que produit l'empoisonnement phosphorique, ne pourrait être plus évidente.

Pour les pouvoir mieux comparer, j'ai déterminé chez des cobayes, des lapins et des chiens l'empoisonnement phosphorique, en introduisant le poison par la voie gastrique.

A ma grande surprise, j'ai observé que, chez les deux chiens empoisonnés avec le phosphore et morts environ 2 jours après l'administration du poison, la stéatose du foie était bien moins accentuée que celle qu'on observe dans l'infection amarile.

En effet, les gouttes de graisse étaient très rares et apparais-

saient distribuées parmi les cellules hépatiques plutôt que dans le protoplasma même.

La cellule hépatique se montre en général beaucoup plus intacte.

Après le foie, dans l'infection ictéroïde du chien, ce qui mérite d'être pris en considération, ce sont les *reins*.

Le processus dégénératif prend ici aussi des proportions très graves, bien que moins accentuées que dans le foie.

Les cellules des canalicules urinaires sont, en général, tantôt troubles et granuleuses, tantôt homogènes, tantôt en forme de grumeaux. En plusieurs parties, l'épithélium est atteint d'un véritable processus de nécrose, ce qui explique que ces parties apparaissent complètement détruites et sans noyau.

L'intérieur des canalicules urinaires contient souvent des cylindres éphitéliaux, des leucocytes, des cylindres hyalins et granuleux, formés d'albumine exsudée et de cellules détruites.

La plupart des noyaux préexistants ne peuvent plus être colorés. On observe souvent, comme dans le foie, des figures nucléaires bizarres, qu'on doit attribuer sans doute à des processus de karyolyse. La dégénérescence graisseuse n'est ni aussi grave, ni aussi généralisée que dans le foie, mais elle se manifeste en certains points tellement intense qu'on observe des sections entières de canalicules, dont l'épithélium nécrosé est parsemé d'une immense quantité de gouttes de graisse de toutes les dimensions. Dans ce cas, la dégénérescence adipeuse prend le même aspect qui a été déjà décrit par divers auteurs dans l'intoxication diphtérique grave.

Les glomérules paraissent, au contraire, bien mieux conservés; mais, comme nous l'avons déjà observé chez l'homme, la capsule contient souvent des masses hyalines et granuleuses, constituées évidemment par de l'albumine coagulée.

Le tissu connectif interlobulaire semble participer bien peu, en général, au processus toxique, bien que ses vaisseaux sanguins soient toujours énormément dilatés. En outre, sur quelques points de la préparation, on observe des infiltrations leucocytaires, intertubulaires, à foyer, reconnaissables même à un faible grossissement.

L'examen des *reins*, dans l'empoisonnement phosphorique des chiens, contrairement à ce que nous avons observé pour le

foie, montre des lésions dégénératives bien plus accentuées que celles qu'on rencontre dans l'infection ictérique. En effet, la plus grande partie de l'épithélium rénal est peu altérée, mais on y trouve quelques canalicules tellement dégénérés que, dans les coupes fixées préalablement avec de l'acide osmique, ils apparaissent comme étant complètement remplis d'une quantité innombrable de gouttes de graisse de toute dimension.

Quant à la *rate*, excepté quelques rares cellules remplies de gouttelettes de graisse, l'examen histologique n'y révèle rien qui puisse constituer un résultat important pour nos recherches.

L'examen histologique de la *muqueuse gastro-intestinale* offre un grand intérêt dans la fièvre jaune du chien, parce que, comme nous l'avons exposé, ses altérations microscopiques sont celles qui se rapprochent le plus des altérations de la fièvre jaune humaine.

Les lésions gastriques, surtout, méritent notre attention.

La surface de la muqueuse gastrique se trouve toujours, comme chez l'homme, tapissée d'un vernis formé de mucosités, d'éléments épithéliaux dégénérés et de leucocytes. L'épithélium cylindrique des vestibules glandulaires et de la surface interne de l'estomac manque sur quelques points, et il présente sur le reste des degrés plus ou moins élevés de la métamorphose muqueuse.

Chaque cellule, en effet, montre sur son bord libre un renflement sphérique terminal, qui se colore légèrement en rose par la safranine, et dont l'ensemble donne un aspect si bizarre à toute la surface de la muqueuse, que celle-ci paraît recouverte d'organes pareils aux conidies d'un *aspergillus*.

L'épithélium des glandules peptogastriques apparaît plus granuleux que d'ordinaire, et le tissu connectif interglandulaire présente les vaisseaux sanguins si extraordinairement remplis et dilatés qu'ils sont déchirés sur quelques points, donnant lieu à des infiltrations hémorragiques sous-muqueuses étendues, au milieu desquelles on trouve même de grands éléments connectifs, remplis de gouttelettes adipeuses.

La fièvre jaune expérimentale dans les chiens reproduit donc un tableau morbide qui non seulement offre, sous le point de vue symptomatologique et anatomique, les analogies les plus étroites avec la fièvre jaune de l'homme, mais nous aide encore

admirablement à interpréter certains faits qui, dans cette dernière, pouvaient être considérés comme d'une explication difficile.

En effet, en commençant par le *vomito*, qui représente le symptôme culminant de l'infection ictéroïde, nous voyons qu'il se produit chez le chien d'une manière constante, chaque fois que le poison amarilligène entre en circulation. Celui-ci agirait donc dans l'organisme comme un principe émétique très actif, comparable, par exemple, à l'apomorphine.

Quant aux *gastrorragies* et aux *entérorragies*, il semble évident qu'elles doivent leur origine aux graves altérations qui se produisent le long de toute la muqueuse du canal digestif.

En effet, cette muqueuse, toujours par l'effet du poison amarilligène circulant dans le sang, est le siège de processus, congestifs d'abord, nécrosiques ensuite, tellement graves et généraux, que la rupture consécutive des parois vasculaires explique plus que suffisamment les hémorragies ultérieures.

Il s'agit, même dans ce cas, d'une fonction éminemment hémorragipare du poison spécifique, ayant son point de prédilection sur la muqueuse gastrique, et comparable par certains côtés à celle qui a été décrite par moi et d'autres observateurs pour quelques poisons microbiques (poison typhique, pyocyanique, etc.), ou pour certains poisons du sang (cyanure de potassium, etc.).

Même l'*ictère*, qu'on ne parvient pas à provoquer chez les petits rongeurs, a pu être observé par nous chez un chien.

Il est certain que cette manifestation, si commune chez l'homme, a de la peine à se reproduire chez les animaux : mais la pathogénie de ce symptôme n'a pas été encore bien définie en pathologie. Il est à supposer qu'il est en relation avec la lésion et la dislocation consécutive des cellules qui constituent la travée hépatique et que, par conséquent, on doit le considérer comme un ictère par réabsorption.

Je dois cependant avouer qu'il m'est arrivé ce qui était déjà arrivé à d'autres investigateurs, c'est-à-dire que, aussi bien dans les sérosités que dans les urines des animaux et des individus complètement ictériques et morts de fièvre jaune, il m'a été impossible, la plupart des fois, même en employant les procédés les plus délicats, de mettre en évidence la réaction du pigment biliaire.

Cela vient peut-être corroborer l'opinion de plusieurs observateurs, d'après laquelle l'ictère de la fièvre jaune serait dû, non seulement à une suffusion biliaire, mais à la matière même du sang transformée en *hémaphéine*.

Dans le doute, je crois devoir, pour le moment, passer légèrement sur ce point, et fixer plutôt l'attention sur les altérations rénales qui prennent chez les chiens, comme chez l'homme, une part prépondérante dans le tableau morbide.

En effet, après l'élément hépatique, l'élément rénal représente chez le chien, comme chez l'homme, le point le plus vulnérable de tout l'organisme.

Les processus inflammatoires et dégénératifs y atteignent une intensité tellement grande qu'ils expliquent par eux-mêmes, d'abord l'albuminurie et ensuite l'anurie qui annonce presque toujours la mort. Celle-ci est d'ordinaire précédée, chez le chien comme chez l'homme, d'une période comateuse, plus ou moins longue, due en partie à l'intoxication urémique qui s'ajoute à l'intoxication amarile.

Le sang des chiens contient, en effet, après la mort, des quantités d'urée très élevées (4,27 — 3,15 — 2,46 0/00), et à peu près égales à celles qu'on rencontre dans les cas les plus graves de fièvre jaune chez l'homme.

Du côté anatomique, nous avons bien peu à ajouter à ce que nous avons exposé dans le résumé de nos observations histologiques.

La stéatose générale des organes, surtout du foie et des reins, établit, entre la fièvre jaune du chien et celle de l'homme, des rapports si étroits, si constants et si spécifiques, que nous pouvons en proclamer avec raison l'absolue identité.

Enfin, on doit noter l'extrême rapidité de l'action du poison ictéroïde sur la cellule hépatique, laquelle peut présenter, même en peu d'heures, une dégénérescence graisseuse prononcée (voir exp. III).

Ce qui m'a été impossible d'établir clairement dans les chiens, c'est la dose mortelle fixe, capable de produire ce processus morbide cyclique, si caractéristique et si analogue à celui de l'homme, que nous avons décrit chez les cobayes et les lapins.

Un dernier résultat qui mérite votre attention dans la fièvre jaune des chiens, c'est le *tableau bactériologique*.

Dans la plupart des cas, le *bacille ictérique* se rencontre dans le sang et dans les organes en quantité variable, mais à l'état d'absolue pureté. Quelquefois, cependant, on le trouve associé, comme chez l'homme, au *coli-bacille* ou au *streptocoque*.

Or, comme nous reviendrons en temps et lieu sur cette tendance aux invasions microbiennes secondaires, en étudiant l'intoxication amarile chez les chiens, obtenue avec les seules cultures filtrées, et que, d'ailleurs, elle ne peut être attribuée à des phénomènes *post mortem*, car les autopsies ont été exécutées peu après la mort, il faut en conclure que le poison amarilligène, soit par lui-même, soit par les altérations qu'il provoque dans les divers viscères, et surtout dans le foie, favorise les infections secondaires, qui ont peut-être leur point de départ dans le même canal digestif.

Le foie est, en effet, considéré par tout le monde comme un organe de défense contre les microbes.

Cela constitue une analogie microbiologique importante entre la fièvre jaune du chien et celle de l'homme.

En considérant donc l'ensemble des résultats qu'on obtient dans l'étude de l'infection amarile chez le chien, nous voyons qu'il est possible d'obtenir, chez cet animal, les symptômes et les lésions principales qui constituent le tableau morbide spécifique chez l'homme ¹.

E. L'INFECTION AMARILE CHEZ LES SINGES. — Le singe m'a paru être peu favorable à l'expérimentation du virus ictéroïde. Sur sept animaux inoculés sous la peau avec 4 c. c. de bouillon-culture, trois seulement sont morts, après 8 jours de maladie. Les quatre autres, après avoir présenté une tuméfaction intense au point d'injection et un amaigrissement notable, mais sans autre symptôme caractéristique, se sont rétablis complètement.

Comme le résultat de chacune des trois expériences ayant donné un résultat positif présente quelques particularités dignes de remarque, je crois utile de les résumer brièvement.

¹ Cette phénoménologie caractéristique, provoquée par l'infection ictérique dans les chiens, trouverait une confirmation dans les intéressantes observations de quelques auteurs, qui, dans les graves épidémies de fièvre jaune, auraient observé, chez ces animaux, tous les symptômes de la maladie, y compris le vomito. (Voir : GONZALEZ, *Ueber das gelbe Fieber welches in Cadix*, etc. *Uebers. v. BORGES*, 1805. — IMRAY, *Edimburg med. a. surg. Journal*, vol. 33, 64, 70 (1840-48), et BLAIR, *Some account on the last yellow fever epidemic of Brit. Guiana*. London, 1858.)

EXP. I. — Singe du Paraguay (*Cebus fatuellus*), de 540 gr.

6 mai 1896. — Injection sous-cutanée de 1 c. c. de bouillon-culture de 24 heures.

Quelques heures après l'inoculation, l'animal devient triste et la température qui, normalement, oscille entre 38°,4 et 38°,8, monte à 39°,9, et le matin suivant à 40°,1.

Je remarque un amaigrissement quotidien rapide et, le 14 du même mois, c'est-à-dire le 8^e jour de maladie, l'animal meurt en coma, après une longue période d'agonie, caractérisée par le rejet du contenu gastrique et un peu d'entérorragie. Voici le résultat de l'autopsie :

Poids du cadavre : 470 gr. Rien de remarquable dans la cavité thoracique.

Abdomen : foie tuméfié, congestionné et très friable; l'examen microscopique à frais ne révèle que la présence d'une dégénérescence granulaire diffuse de toutes les cellules hépatiques; congestion et tuméfaction de la *rate* et des *reins*; *canal gastro-intestinal* presque normal, avec quelques ecchymoses de la muqueuse; une petite quantité d'urine limpide et sans albumine dans la *vessie*.

Les cultures obtenues avec le sang étaient représentées presque entièrement par le *staphylocoque doré*; celles du foie, de la rate, des reins et de l'urine, étaient mêlées de *staphylocoque doré* et de *bac. ictéroïde*, en quantités à peu près égales.

Le péricarde et le péritoine étaient stériles.

Le seul fait digne de fixer notre attention dans ce cas si peu démonstratif est l'infection mixte trouvée à l'autopsie. Il n'a pu y avoir d'infection *post mortem*, puisque l'autopsie avait été pratiquée immédiatement après la mort de l'animal : on doit en conclure que chez le singe, comme chez le chien et l'homme, l'infection ictéroïde prédispose l'organisme aux infections secondaires par les microbes pyogènes.

EXP. II. — Singe comme le précédent, de gr. 710.

1^{er} décembre 1896. — Injection sous-cutanée de 1 c. c. de bouillon-culture de 26 heures.

L'animal meurt le 7^e jour, après avoir maigri progressivement jusqu'à 580 grammes.

AUTOPSIE : faite immédiatement après la mort.

Thorax : *poumons* en partie sains et en partie fortement œdémateux; abondant exsudat séreux dans cavité pleurale droite; *cœur* flasque, presque exsangue, dégénéré. *Abdomen* : *estomac* et *intestins* remplis de liquide diarrhéique, mais d'aspect presque normal; *foie* de couleur jaune, complètement exsangue, pareil à du beurre. On observe, vers les bords seulement, un réseau très fin de couleur rouge, dessinant en une délicate arborescence les espaces interlobulaires.

L'examen à frais avec de l'acide osmique démontre une *dégénérescence graisseuse complète de toutes les cellules hépatiques*; la *rate* est un peu tumé-

fiée mais d'aspect normal; les *reins* sont pâles et exsangues, donnant l'impression du gros rein blanc; la *vessie* est contractée et contient seulement 2 ou 3 gouttes d'urine trouble, lactescente, qui se coagule complètement à la chaleur; les *ganglions lymphatiques* axillaires et inguinaux sont tuméfiés.

Le résultat bactériologique fut le suivant : très peu de *bac. ictéroïdes* dans le sang et les reins, beaucoup dans le foie, très nombreux dans la rate, aucun dans l'urine.

La particularité saillante de cette autopsie fut donc une *stéatose du foie* telle que je n'en avais jamais observé d'aussi intense et générale dans le cadavre humain, ni pendant le cours de toutes mes expériences antérieures chez les animaux.

Après l'avoir fixé dans une solution de formaldéhyde et d'alcool, je conserve encore ce viscère avec le même aspect et la même couleur dans un mélange de glycérine et d'eau.

EXP. III. — Singe comme le précédent, de gr. 850.

3 décembre 1896. — Injection sous-cutanée de 1 c. c. de bouillon-culture de 24 heures.

L'animal maigrit rapidement, présentant comme le précédent une élévation fébrile accentuée (38°,8) dans les premières 48 heures, et finit par mourir le 14^e jour (17 décembre), sans présenter aucun symptôme digne d'être mentionné.

AUTOPSIE faite immédiatement après la mort. Poids du cadavre : gr. 695. *Thorax* : *poumons* un peu congestionnés; exsudat citrin dans les plèvres; *cœur* pâle, avec un peu de liquide péricardique. *Abdomen* : *estomac* et *intestins* pâles, mais normaux; *foie* augmenté de volume, exsangue, desséché, de couleur brunâtre, avec des taches évidentes de dégénérescence graisseuse.

L'examen microscopique à frais démontre, en effet, des gouttes de graisse libres et une dégénérescence granulo-graisseuse assez marquée de tous les éléments hépatiques; la *rate* est d'aspect normal; les *reins* sont pâles; la *vessie* contient un peu d'urine claire, mais albumineuse.

Les cultures démontrent la présence du *bac. ictéroïde* en grandes quantités dans le sang et les viscères.

Le résultat de ces quelques expériences ne peut nous autoriser à tracer le type morbide de la fièvre jaune chez le singe. Cependant, le résultat anatomique exceptionnel de l'exp. II, qui se répéterait sans doute si on expérimentait sur un plus grand nombre d'animaux de la même espèce, nous révèle encore une fois, avec une démonstration des plus belles et des plus saisissantes, l'énergique pouvoir stéatogène du poison ictéroïde.

Dans quelques recherches comparatives que j'ai voulu effectuer sur l'intoxication phosphorique, j'ai eu occasion d'observer,

surtout chez les chiens et les lapins, des dégénérescences graisseuses du foie réellement remarquables; mais je dois déclarer qu'aucune d'elles ne pouvait être comparée, par son aspect extérieur, à celle que j'ai observée chez ce singe.

F. L'INFECTION AMARILE CHEZ LA CHÈVRE ET LE MOUTON. — Je n'ai pas fait des expériences systématiques sur ces animaux. Je m'occuperai ici brièvement d'une chèvre et d'un mouton, morts accidentellement d'infection générale dans le cours de quelques essais de vaccination.

EXP. I. — Chèvre à lait, de kg. 34,480.

Le 2 août, elle commença à être inoculée sous la peau avec 4 c. c. de culture filtrée. La dose injectée fut augmentée successivement, à tel point que, le 20 octobre, elle avait reçu en tout 195 centimètres cubes de toxine avec une diminution de poids d'environ 4 kilogrammes. Du 24 octobre au 21 novembre, l'animal reçut l'injection totale de 10 c. c. de bouillon-culture virulent, qu'il supporta parfaitement bien. Le 24 novembre, il fut inoculé par voie endoveineuse avec 5 centimètres cubes de bouillon-culture. Le jour suivant, il tomba malade et mourut le 27.

Le poids du cadavre était de kg. 28,600.

AUTOPSIE. — *Thorax* : la cavité pleurale contient une grande quantité d'exsudat séreux, transparent, jaunâtre; les *poumons* sont extraordinairement oedémateux, le cœur est flasque et dégénéré. *Abdomen* : exsudat séreux abondant dans la cavité abdominale; le canal digestif est d'aspect normal, mais le *foie* présente tous les signes d'une dégénérescence graisseuse, faiblement diffuse; la *rate* est d'aspect normal; les *reins* présentent les caractères d'une *glomérulo-néphrite* très intense; la *vessie* est contractée et contient quelques gouttes d'urine trouble et fortement albumineuse.

Les cultures du sang, aussi bien que celle des organes et de l'urine, donnèrent une vraie *purée* de microbes. Seulement les exsudats pleural et abdominal n'en contenaient qu'en très petite quantité.

L'analyse chimique de l'exsudat pleural révéla la présence de 4 gr. 05 0/00 d'urée.

EXP. II. — Jeune mouton, de kg. 22,800.

Le 5 septembre, il commença à recevoir, sous la peau, de petites doses de culture filtrée, qu'on augmenta graduellement jusqu'au 10 octobre, date à laquelle l'animal était descendu au poids de 17 kg. 800, après avoir reçu en tout 115 grammes de toxine.

Comme, malgré la diminution du poids, l'animal se présentait en conditions générales excellentes, le 12 octobre on lui inocula, par voie sous cutanée, 10 c. c. de bouillon-culture virulent.

Cette injection fut si bien supportée que l'animal commença à augmenter de poids; elle fut donc répétée huit fois de suite, de telle sorte que, le

21 novembre, le mouton avait reçu l'injection sous-cutanée totale de 125 c. c. filtrée et de 121 c. c. de culture virulente.

Le 24 novembre, on pratiqua une injection endoveineuse de 5 c. c. de bouillon-culture frais et, comme l'animal paraissait l'avoir bien supportée, elle fut répétée à la dose de 10 centimètres cubes, le 1^{er} décembre.

Le jour suivant, le mouton mourut.

AUTOPSIE (faite immédiatement après la mort). — *Thorax* : exsudat pleural abondant de couleur jaune intense; œdème pulmonaire extraordinairement développé et diffus. *Abdomen* : appareil digestif d'aspect presque normal, présentant seulement de petites traces d'entérite; foie pâle, mais non dégénéré en apparence; rate petite et flasque; reins très congestionnés; vessie contractée et contenant quelques gouttes d'urine claire et privée d'albumine.

Les cultures du sang et de l'exsudat pleural restèrent stériles; celles du foie, de la rate et des reins donnèrent des mélanges de *bac. ictéroïde* et de *streptocoques*; l'urine présentait en culture pure le *staphylocoque doré*.

L'analyse chimique de l'exsudat pleural donna 2,80 0/00 d'urée.

Le sérum, séparé par coagulation du sang du cœur, produisait, dans la proportion de 1 à 20 et en une heure, l'agglutination, l'immobilisation et la précipitation de tous les microbes d'un bouillon-culture de 24 heures.

On voit donc se reproduire, dans la chèvre et le mouton, le même ensemble de phénomènes que nous avons signalés comme spécifiques dans tout le reste de nos recherches de pathologie comparée.

Dans ces deux dernières expériences, surtout dans la seconde, on remarque la faible intensité de la stéatose hépatique; mais cela ne peut avoir aucune importance, du moment qu'il s'agissait avant tout d'animaux habitués depuis longtemps à supporter de grandes quantités de poison et de virus amarilligène; en second lieu, le processus infectieux qui fut la cause immédiate de la mort, se développa trop rapidement, surtout chez le mouton, pour pouvoir déterminer une dégénérescence graisseuse considérable du foie.

Nous verrons, en effet, dans un *second mémoire*, que le poison amarilligène peut déterminer une stéatose profonde et générale des cellules hépatiques.

Quant à la lésion rénale, elle s'est manifestée dans les deux cas avec une telle gravité, qu'on peut en conclure, surtout pour la chèvre, que, même si la mort n'était pas survenue par intoxication spécifique, elle se serait produite par insuffisance rénale.

L'énorme quantité d'urée trouvée dans l'exsudat pleural (4 gr. 05 0/00) est effectivement bien supérieure à celle que les

auteurs (*Gréhant*, etc.) ont rencontrée dans les animaux morts après la néphrotomie (2 gr. 76 0/00).

Cela démontre que, même dans la fièvre jaune expérimentale, l'organe qui se montre parmi les plus sensibles au poison spécifique et dont la lésion fonctionnelle constitue un fait clinique et anatomique d'une importance capitale, est le rein.

VI

RÉSUMÉ

Les résultats de cette première partie de recherches nous permettent quelques conclusions fondamentales, se rapportant à l'étiologie et à la pathogénie de la fièvre jaune.

La fièvre jaune est une maladie infectieuse, due à un microorganisme bien défini, susceptible d'être cultivé dans nos milieux nutritifs artificiels et qu'on peut retirer non seulement du cadavre, mais aussi pendant la vie du malade de fièvre jaune.

Son isolement offre, dans la plupart des cas, des difficultés presque insurmontables, dues en partie à la présence constante d'infections secondaires et en partie à sa relative rareté numérique dans l'organisme.

Ces infections secondaires sont dues presque toujours à des espèces microbiennes bien déterminées, telles que : le *coli-bacille*, le *streptocoque*, les *staphylocoques*, les *proteus*, etc., qui peuvent envahir l'organisme bien avant la mort du patient; elles sont tellement intenses que, souvent, on ne peut s'empêcher d'attribuer à leur action cette terminaison fatale plutôt qu'à celle du *bacille ictéroïde*.

Il est probable qu'une des causes qui donnent un aspect extrêmement protéiforme à la fièvre jaune chez l'homme, est précisément la nature de ces infections secondaires et la manière dont elles se développent.

L'infection amarile, aussi bien chez l'homme que chez les animaux inférieurs, est une maladie à marche cyclique. Dans le cours de la maladie, le microbe spécifique se rencontre dans les organes en très faible quantité, et ce n'est qu'à la fin du cycle morbide, dont la durée peut être fixée à 7 ou 8 jours, qu'il se développe franchement et envahit presque à l'impro-

viste l'organisme entier, accompagné presque toujours d'autres microbes, probablement d'origine intestinale.

C'est seulement dans les cas qui accomplissent régulièrement leur cycle morbide qu'on peut rencontrer avec une facilité relative le microbe spécifique dans le sang et les organes.

Lorsqu'une septicémie intercurrente, ou un empoisonnement urémique précoce arrêtent ce cycle morbide en provoquant la mort, il est extrêmement difficile d'isoler le *bacille ictéroïde*.

Nous étudierons, dans un autre mémoire, les causes de ces infections secondaires qui, dans la fièvre jaune, constituent presque la règle.

Le *bac. ictéroïde*, une fois introduit dans l'organisme, détermine non seulement une intoxication générale, mais produit des altérations spécifiques ayant leur siège électif surtout dans les reins, le tube digestif et le foie.

Dans ce dernier viscère il détermine une dégénérescence grasseuse rapide de l'élément histologique; dans le tube digestif il produit les lésions d'une gastro-entérite hémato-gène; dans le rein il donne lieu à une néphrite parenchymateuse aiguë.

Comme la lésion rénale est une des plus précoces, on doit attribuer à l'anurie qui se déclare bientôt chez les malades de fièvre jaune un rôle qui n'est pas à négliger dans le développement et la terminaison du tableau morbide¹.

Le malade de fièvre jaune est en effet menacé de trois périls imminents, et l'examen bactériologique du cadavre peut, avec une certaine approximation, mettre en évidence la cause principale de la mort.

1° Dans les cas qui parcourent jusqu'au bout le cycle morbide, et lorsque le *bacille ictéroïde* se trouve dans le cadavre en certaine quantité et à l'état de pureté relative, la mort peut être considérée comme due principalement à l'infection spécifique;

2° Lorsque le cadavre présente une culture presque pure d'autres microbes, on peut considérer la mort comme due à la septicémie qui se produit dans le cours de la maladie;

3° Lorsque le cadavre se montre presque stérile, la propor-

1. Cette grande importance de la lésion rénale n'avait pas échappé à quelques anciens observateurs. En effet, Lallement (*On the fever of Rio-Janeiro*, New-Orléans 1854, page 276), pour désigner la fièvre jaune, employait les expressions : *typhus rénal*, *influenza rénale*.

tion d'urée étant très élevée et la mort survenant avant que la maladie ait fini son cycle évolutif, elle peut être due, aussi, en grande partie, à l'insuffisance rénale.

Il est difficile d'établir, pendant la vie du patient, si les symptômes urémiques prévalent ou non sur les spécifiques, parce que les symptômes les plus frappants de l'intoxication-amarile se confondent aisément avec ceux de l'insuffisance rénale.

Cette complication fréquente et inévitable est peut-être la cause principale qui empêche l'établissement d'un type thermique spécifique de la fièvre jaune.

Il est très probable, en effet, que certaines températures en apparence normales et certaines hypothermies étranges, qui se manifestent bien souvent pendant l'état de délire ou en pleine évolution du mal, ainsi que certains dénouements subits et inexplicables du processus morbide, sont dus en grande partie à l'intervention de l'intoxication urémique.

Le *vomito negro* est dû à l'action de l'acidité gastrique sur le sang qui a été extravasé dans l'estomac, à cause des graves lésions toxiques de sa muqueuse.

Le vomissement est provoqué directement par l'action *émétique, spécifique*, que possèdent les produits toxiques du *bacille ictéroïde* circulant dans le sang.

Le caractère hémorragique présenté par la maladie est dû, avant tout, à la *propriété hémorragipare* que possède le *bacille ictéroïde* ainsi que d'autres microbes, et, en second lieu, aux profondes et rapides dégénérescences graisseuses, spécifiques, que le poison amarile provoque dans les parois vasculaires.

La recherche et l'identification du *bacille ictéroïde* dans les tissus n'a de valeur qu'après la connaissance des résultats bactériologiques de l'autopsie.

Le *bacille ictéroïde* présente des caractères morphologiques si nets, malgré son grand *pléomorphisme*, qu'ils le font distinguer avec une grande facilité de tous les autres microbes connus jusqu'à présent.

Une fois isolé, soit du cadavre, soit du malade, sa diagnose bactériologique sûre n'exige pas plus de 24 heures.

Le *bacille ictéroïde* est pathogène pour la plupart de nos animaux domestiques.

Dans les *souris blanches*, les *cobayes* et les *lapins*, il reproduit

une maladie cyclique, analogue à celle que nous avons observée chez l'homme, et dont la durée est, pour les premières, d'environ 5 jours, pour les seconds, de 6-8 jours, et pour les derniers d'environ 5 jours.

Pendant cette maladie, les microbes inoculés se multiplient très peu dans l'intérieur des organes. C'est seulement 24-48 heures avant la mort, qu'ils envahissent subitement le sang circulant et finissent par tuer l'animal par septicémie.

C'est dans le foie des lapins qu'on commence à constater les premiers effets de l'action stéatogène du poison ictéroïde.

La transmission de la maladie, chez les cobayes et les lapins, peut s'obtenir expérimentalement, même par les voies respiratoires.

En ce cas, le tableau bactériologique conclut souvent à un processus toxique, identique à celui qui se vérifie chez l'homme. Il est donc possible que la contagion du virus amarilligène puisse s'effectuer, même dans la nature, par l'intermédiaire de l'air. Cela serait d'accord avec la plupart des opinions dominantes sur ce sujet.

Chez les *chiens*, le *bacille ictéroïde* détermine un tableau symptomatique et anatomique beaucoup plus complet et plus ressemblant à celui qu'on observe chez l'homme, à savoir : *vomito*, hématomèses, hématurie, albuminurie, gastro-entérite hémato-gène, néphrite, ictère, profonde dégénérescence graisseuse du foie, intoxication urémique et, après la mort, constatation bactériologique d'infections secondaires.

Dans les *singes*, il peut produire : la maladie cyclique, une stéatose complète du foie, des infections mixtes, etc.

Chez la *chèvre* et le *mouton* il attaque plus profondément les reins, en déterminant l'albuminurie et l'intoxication urémique. Il produit en outre une dégénérescence aiguë spécifique de la cellule hépatique et favorise les infections secondaires.

Le virus de la fièvre jaune possède par conséquent trois principales propriétés pathogènes dont l'ensemble contribue à lui donner une physionomie propre qui pourrait être considérée comme spécifique : 1° les *propriétés stéatogènes*, qui se manifestent avec d'autant plus d'intensité que l'animal qui les subit est plus élevé dans l'échelle zoologique. Elles apparaissent, en effet, au *minimum* chez le lapin et atteignent le *maximum* de leurs effets dans le

chien, le singe et l'homme. L'*ictère* qui se manifeste en général, lorsque la maladie est avancée, est dû peut-être aux graves altérations anatomiques du foie, où la dislocation bien connue de la travée hépatique doit constituer un véritable obstacle mécanique au libre écoulement de la bile, en favorisant sa réabsorption par le système lymphatique ; — 2° *les propriétés congestives et hémorragiques* qui, bien que lui étant communes avec plusieurs autres espèces de virus, constituent cependant, par les sièges anatomiques où elles exercent de préférence leur action, un caractère spécifique très saillant, puisque c'est à elles que sont dus le classique *vomissement de sang* (*vomito negro*) et les diverses autres manifestations hémorragiques de la part des muqueuses ; de même, les congestions vasculaires sont la cause principale des douleurs pathognomoniques bien connues (céphalalgie, rachialgie, hépatalgie, etc.) de la fièvre jaune ; — 3° *les propriétés émétiques* qui, bien que n'étant pas, comme les manifestations précédentes, étroitement spécifiques du virus amarilligène, impriment cependant à ce virus, par la rapidité, l'intensité et la persistance avec lesquelles se manifestent ordinairement chez l'homme et les animaux supérieurs (*chiens*), un caractère pathogénique extrêmement singulier et qui le fait distinguer facilement de tous ceux qui sont connus jusqu'à présent.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE VII

Cultures sur plaques de gélatine, du bacille ictéroïde, récemment isolé.

Fig. 1. — Culture développée à la température d'environ 20 C. après 36 heures. Les diverses colonies apparaissent finement et uniformément granuleuses (60 diam.).

Fig. 2. — La même culture après 3 jours. Les colonies vont augmentant peu à peu de volume, mais, dans la plupart d'elles, on ne distingue pas encore la formation du noyau.

Fig. 3, 4. — Colonies typiques, complètement développées.

Fig. 5, 6. — Colonies réniformes: variété extrêmement fréquente dans toutes les cultures sur plaques de gélatine développées normalement.

PLANCHE VIII

Fig. 1 à 10. — Différentes cultures sur gélose, obtenues en strie, du suc des divers organes et du sang, et développées d'abord pendant 12-24 heures à l'étuve à 37° C., et ensuite tenues à la température de la chambre pendant plusieurs jours.

La photographie de la culture n° 1 a été faite après 18 heures de développement dans l'étuve et 12 heures de développement à la température ambiante. Le *bourrelet* opaque, développé à la température ambiante, paraît à peine dessiné en blanc sur quelques colonies.

Dans les autres cultures, on relève nettement, en grandeur naturelle, la partie centrale développée à 37° C., et, à son alentour, plus ou moins abondamment développée, la zone périphérique ayant poussé à la température ambiante. Les figures 5, 6, 8, 9 et 10 représentent des cultures extraordinairement caractéristiques du *bac. ictéroïde*.

Fig. 11. — Culture sur gélose obtenue après plusieurs jours exclusivement à la température de la chambre (environ 18° — 20°). Dans ce cas, le développement des colonies ne présente aucune ressemblance avec les cultures précédentes.

Fig. 12. — Culture en strie, développée à la température de la chambre. Son aspect est parfaitement identique au précédent.

PLANCHE IX

Diagnostic bactériologique du bac. ictéroïde.

Fig. 1. — Culture en strie sur gélose (du suc splénique) développé pendant 12 heures dans l'étuve à 37° C.

Fig. 5. — La même culture photographiée après avoir passé 5 jours de suite à la température ambiante de 18° — 20° C.

Fig. 2, 3. — Cultures en strie sur gélose (par dilution d'un bouillon-culture) développées pendant 18 heures dans l'étuve à 37° C.

Fig. 6, 7. — Les mêmes cultures photographiées après avoir passé 5 jours de suite à la température ambiante de 18° — 20° C.

Fig. 4. — Culture en strie sur gélose (par dilution d'un bouillon-culture) développée pendant 12 heures à l'étuve à 37° et autres 12 heures à la température ambiante de 20°. On y remarque déjà très nettement formé, le *bourrelet* qui s'est formé autour des colonies développées dans l'étuve.

Fig. 8. — La même culture photographiée après avoir séjourné encore 5 autres jours à la température ambiante. Les *bourrelets* des diverses colonies se sont augmentés à la surface jusqu'au point de se confondre, tout en diminuant leur épaisseur respective.

PLANCHE X

Préparations microscopiques du bac. ictéroïde.

Fig. 1. — Culture de 24 heures en bouillon-lactose 2 0/0.

Fig. 2. — Culture de 24 heures sur gélose.

Fig. 3. — Culture de 24 heures en bouillon de viande peptonisée.

Fig. 4. — La même culture après 10 jours (formes d'involution).

Fig. 5. — Exsudation péritonéale d'un cobaye mort par infection générale, 6 jours après l'injection péritonéale d'une bouillon-culture,

Fig. 6. — Cils vibratils du *bac ictéroïde* (culture sur gélose; coloration par la méthode *Nicolle-Morax*).

PLANCHE XI

Colonies typiques, originales du bacille ictéroïde, développées sur cultures en plaques de gélatine.

Fig. 1 à 7. — Colonies typiques, normales, développées à la température de 18° — 20° C.

Fig. 8, 10. — Variétés jeunes, quelque peu atypiques, mais fréquentes, des mêmes colonies.

Fig. 11. — Variété adulte très fréquente.

Fig. 12. — Variété réniforme à l'état adulte.

Fig. 13 à 16. — Diverses colonies restées stationnaires à différentes phases de développement.

Pléomorphisme présenté par 3 variétés du bac. coli communis.

A. 1^{re} variété de *colibacille* isolée sur gélatine, du contenu intestinal d'un sujet mort de fièvre jaune (culture de 48 heures).

Fig. a : Aspect des colonies de 48 heures, provenant de la même variété A et développées sur deux plaques différentes (I et II), ensemencées en même temps.

Fig. b : Aspect des colonies de 5 jours, *id.*, sur les mêmes plaques.

Fig. c : Aspect des colonies de 15 jours, *id.*, *id.*

B. 2^e variété de *colibacille* isolée comme ci-dessus (cultures de 48 heures).

Fig. *a* : Aspect des colonies de 48 heures, provenant de la même variété B et développées sur deux plaques différentes (I et II), ensemencées en même temps.

Fig. *b* : Aspect des colonies de 5 jours, *id.*, dans les mêmes plaques.

Fig. *c* : Aspect des colonies de 15 jours, *id.*, *id.*

C. 3^e variété de *colibacille* isolée comme ci-dessus (culture de 48 heures).

Fig. *a* : Aspect des colonies de 48 heures, provenant de la même variété C, et développées sur deux plaques différentes (I et II) ensemencées en même temps.

Fig. *b* : Aspect des colonies de 5 jours, *id.*, dans les mêmes plaques.

Fig. *c* : Aspect des colonies de 15 jours, *id.*, *id.*

PLANCHE XII

Coloration des bacilles ictéroïdes dans les tissus humains.

(Viscères de l'obs. II.)

Fig. 1. — Foie humain exposé pendant 12 heures dans l'étuve à 37° et coloré par la méthode *Nicolle* (500 diam. Zeiss, Oc. comp. 4, Obj. 2,0mm.)

Fig. 2. — La même préparation observée à 1,000 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 8, Obj. 2,0mm.)

Fig. 3. — La même préparation observée à 2,250 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 18, Obj. 2,0mm.)

Fig. 4. — Rein humain à 1,200 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. 2,5mm.)

Fig. 5. — Rate humaine à 800 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 8, Obj. 2,5mm.)

PLANCHE XIII

Coloration des bacilles ictéroïdes dans les tissus de lapins.

Fig. 1. — Foie d'un lapin mort en cinq jours par injection sous-cutanée. Coloration avec la méthode *Nicolle*, à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 6, Obj. 2,0mm.)

Fig. 2. — La même préparation, à 1,800 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 18, Obj. 2,5mm.)

Fig. 3. — Rate du même lapin, à 1,000 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 8, Obj. 2,0mm.)

Fig. 4. — Rein du même lapin, à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 6, Obj. ap. 3,0mm.)

Fig. 5, 6, 7. — Cellules pleines de bacilles ictéroïdes, rencontrées dans l'exsudation péritonéale d'un cobaye mort après 5 jours, à la suite d'une injection sous-cutanée. L'exsudation ne contenait aucun microbe libre.

Fig. 8. — Préparation en strie de la pulpe splénique d'un lapin mort en 48 heures, à la suite d'une injection endoveineuse,

Ce genre de préparation, surtout si elles sont colorées avec le violet de

gentiane, se prête parfaitement pour la démonstration des espaces clairs dans les microbes développés dans l'organisme animal.

Fig. 9. — Culture de 24 heures en bouillon lactosé, pratiquée directement avec le sang d'un malade de fièvre jaune (Obs. II), où le *bac. ictéroïde* se trouvait à l'état de pureté. Tous les microbes présentent des formes d'involution très précises.

PLANCHE XIV

Altérations, dégénération produites par le bacille ictéroïde dans les divers tissus.

(Fixation dans le liquide de *Flemming*, coloration à la safranine, décoloration à l'acide picrique.)

Fig. 1. — Foie humain (observ. II) à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. a. 4,0mm.)

Fig. 2. — Foie d'un lapin, mort après 5 jours, à la suite d'une injection sous-cutanée, à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. a. 4,0mm.)

Fig. 3. — Foie de chien, mort par infection intraveineuse, à 175 diamètres. (Koritska, Oc. 3, Obj. 5.)

Fig. 4. — La même préparation à 750 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. a. 4,0mm.)

Fig. 5. — Rein du même chien à 1,200 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 12, Obj. a. 2,5mm.)

Fig. 6. — Dégénérescence muqueuse, desquamation épithéliale et grave infiltration hémorragique dans la couche superficielle de la muqueuse gastrique, sur un chien mort après 24 heures, par injection endoveineuse : 1000 diamètres. (Zeiss, Oc. c. 8, Obj. a. 2,0mm.)

PLANCHE XV

Fig. 1. — Foie complètement dégénéré en graisse appartenant au singe de l'Expérience II, mort après 7 jours de maladie. (Grandeur naturelle.)

Fig. 2. — Etat de la muqueuse gastrique dans l'infection amarile des chiens (gastrite hémotogène).

Fig. 3. — Etat de la muqueuse intestinale dans l'infection amarile des chiens (entérite hémotogène).

EXTRAIT D'UN MÉMOIRE INTITULÉ :

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET ANATOMIQUES
SUR LA FIÈVRE JAUNE

PAR M. LE D^r W. HAVELBURG, DE RIO-DE-JANEIRO ¹

... L'idée de chercher le germe spécifique de la fièvre jaune dans le contenu de l'estomac et des intestins, s'impose naturellement; la fièvre jaune commence par des symptômes gastriques: cet état de l'estomac et des intestins persiste pendant toute la maladie.

Mais cette étude de la flore stomacale me semblait si difficile que j'ai essayé de la tourner en faisant des ensemencements des organes les plus attaqués, même de ceux qui ne m'avaient rien donné au point de vue anatomique. Les premiers ensemencements, sur gélatine, de la substance du foie, du rein, de la rate, des glandes du mésentère, des parois de la vésicule biliaire, du sang, de la bile, sont restés stériles, surtout dans les premiers cas examinés. Ce n'est qu'en continuant que j'ai vu apparaître à l'état sporadique, tantôt dans un organe, tantôt dans l'autre, et toujours très disséminées, des colonies d'un microbe que j'ai retrouvé aussi, lorsque je me suis mis à étudier le contenu de l'estomac et des intestins, et le fameux *vomito preto* qui

1. En même temps que le mémoire précédent, de M. le D^r Sanarelli, arrivait aux *Annales* un autre mémoire sur le même sujet de M. le D^r Havelburg. Ce dernier travail a paru depuis, *in extenso*, dans le *Berliner klinische Wochenschrift*. Nous ne le publions donc pas. Nous en insérons seulement un extrait. Après avoir fait l'anatomie pathologique de la fièvre jaune, M. Havelburg aborde la bactériologie et expose les faits qu'on trouvera dans le texte.

MM. Havelburg et Sanarelli ont envoyé à l'Institut Pasteur des cultures de leurs bacilles, qui, à première vue, semblent différents. On en fait, en ce moment, une comparaison plus attentive. Il faut attendre qu'elle soit terminée, et aussi le complément de preuves qu'annonce M. Sanarelli pour son prochain mémoire, avant de prendre parti dans la question. Nous commençons aujourd'hui la publication des pièces.

N. D. L. R.

donne à cette maladie son caractère spécial. Je retrouvais ce microbe avec une certaine constance dans tous les cas, et dans les cas graves, il était presque le seul habitant du contenu sanguin de l'estomac. De plus, il se montrait pathogène pour le cobaye.

Ce fait m'a donné l'idée de l'isoler par passage sur cet animal, et du premier coup cette tentative m'a donné un bon résultat. A partir de ce moment, mes recherches ont pris une allure toute nouvelle, et une sécurité qui leur avait manqué jusque-là.

Avant de les exposer, je parlerai d'une question importante que m'a suggérée M. le D^r Roux. En l'absence d'un microorganisme dans les organes et dans les liquides, peut-on trouver une substance toxique circulant dans le corps qui puisse produire les manifestations de la maladie? Après quelques essais infructueux dans diverses directions, j'ai retiré, avec une seringue stérilisée, du sang d'une veine du bras, préparé comme pour une saignée, et j'ai immédiatement injecté ce sang dans la cavité péritonéale d'un cobaye. Des expériences antérieures m'ont appris que ces animaux supportent des quantités relativement grandes de sang humain. 10 c. c. de sang pris chez un individu gravement malade et qui mourut le lendemain, ont produit chez l'animal un état de malaise qui avait disparu le lendemain; une petite élévation de température de 38°,7 à 39°,7 a persisté pendant quelques jours.

En 5 jours, l'animal avait perdu 60 grammes de son poids, mais il se rétablit ensuite. Avec un autre malade, également atteint, j'ai répété cette expérience avec le même succès. Ces faits ne parlent pas en faveur d'une efficacité spéciale d'une substance toxique qui existerait dans la fièvre jaune. J'ai alors songé que pour mettre un cobaye pesant 500 grammes dans les mêmes conditions, relativement au sang injecté, que l'est un malade vis-à-vis de son sang, on doit lui injecter, plus ou moins, 35 grammes de sang du malade. J'ai répété mes expériences quand le malade était mourant et j'ai injecté à un cobaye pesant 535 grammes 30 grammes de sang. La température initiale de l'animal était 38°,7 : elle s'éleva jusqu'à 39°,9, se conserva à cette hauteur pendant 2 jours. Le 4^e jour, la température tomba à 37°,1 et l'animal mourut. Cette expérience a été répétée

avec 4 malades fortement atteints, dont le pronostic était douteux. Les cobayes ont résolu la question, non seulement de l'existence d'un poison, mais encore de l'intensité de la maladie. Tous les 4 animaux sont devenus malades : deux d'entre eux sont morts, ainsi que les personnes dont elles ont reçu le sang ; les deux autres malades échappèrent ainsi que les cobayes injectés. L'existence d'une substance toxique dans la fièvre jaune est donc hors de doute.

L'expérience la plus importante, qui est le point de départ de toutes mes autres recherches est la suivante : *Quand on injecte sous la peau d'un cobaye 1 à 2 c. c. du contenu de l'estomac d'un individu mort de fièvre jaune, l'animal meurt infailliblement, et nous trouvons dans son sang, en culture pure, le microorganisme que je crois pouvoir considérer comme étant spécifique.* Ce fait a été vérifié 21 fois dans tous les cas que j'ai examinés en 1896, sans avoir eu aucun résultat négatif. Dans 10 autopsies complètes, le diagnostic de fièvre jaune était incontestable ; dans les autres autopsies partielles, j'ai fait l'examen bactériologique du contenu de l'estomac, et en même temps j'ai vérifié macroscopiquement et microscopiquement les altérations propres à la maladie.

Deux expériences de contrôle consistant en une injection hypodermique de la même quantité du contenu de l'estomac d'individus morts d'une autre maladie, ont donné un résultat négatif : les cobayes sont restés vivants.

Lorsqu'il s'agit de fièvre jaune, le cobaye meurt après l'injection, et le résultat est le même que le contenu de l'estomac soit sanguin, ou catarrho-bilieux, ce qui m'est arrivé deux fois. La mort survient seulement de 8 à 24 heures après ; dans un cas qui était aussi cliniquement bien grave, j'ai vu un cobaye pesant environ 400 grammes mourir 5 heures après une injection hypodermique de 1 c. c., et malgré ce court espace de temps l'existence des bacilles dans le sang du cœur était abondante. La voie la plus simple pour obtenir une culture pure du germe pathogène est l'injection hypodermique des cobayes.

Ce microorganisme est un bacille petit et extrêmement mince dont la longueur est environ de 1μ et dont la largeur varie entre 0,3 à 0,5 μ . C'est un bâtonnet droit, généralement isolé, mais souvent par paires. Il ne donne de filaments dans aucun des divers milieux de culture. Les deux pôles du

bacille sont plus brillants, et cette propriété, qui rappelle un peu le bacille du choléra des poules, le fait ressembler à un diplococcus. Dans des cultures fraîches et récentes, la moitié des microorganismes présente cette forme, qui est plus fréquente quand le bacille est plus virulent. Il se colore très facilement avec toutes les couleurs d'aniline basique, mais se décolore facilement par l'alcool absolu et par les acides. Il n'accepte pas la coloration de Gram; avec des solutions faibles, on peut réussir à le colorer distinctement, sinon, le bacille apparaît comme un bâtonnet.

J'ai cru d'abord le bacille mobile. Je n'ai pas réussi à colorer des cils par la méthode de Loeffler. Mais, comme ses mouvements persistent dans les solutions antiseptiques et après 3 heures de séjour à 65°, il ne s'agit, avec lui, que de mouvement brownien. Je n'ai jamais vu de signe de formation de spores.

Sur une plaque de gélatine, le bacille croît déjà au bout de 24 heures bien visiblement comme un point blanc, qui grandit encore pendant 24 ou 48 heures. La gélatine n'est pas liquéfiée. Les colonies soit petites, soit grandes, montrent un disque jaunâtre finement granulé avec un bord finement dentelé.

La ponction dans la gélatine fait croître en profondeur le microorganisme comme un fil fin, formé de grains blancs; à la surface ils s'étendent comme une coupole épaisse, blanche, ayant la forme d'une tête de clou.

A la surface de la gélose, il se forme, quand l'ensemencement est peu copieux, des disques ronds et gris blancs, qui peuvent rester isolés ou se confondre. Quand on sème en stries sur gélose, on voit grandir des masses d'un gris blanc, qui, partant des points semés, s'étendent sur les côtés, mais la croissance est un peu limitée.

Le bouillon commun se trouble rapidement. Après 24 heures, on trouve déjà un dépôt nuageux gris, qui se condense bientôt, lorsqu'on l'agite. Le dépôt n'est jamais très considérable. La surface du bouillon reste claire; c'est seulement dans des cultures vieilles qu'il se forme une couche mince et fragile, qui se précipite lorsqu'on agite le liquide, en laissant une couche plus ou moins adhérente sur les parois du verre. Les cultures en bouillon ont toujours une odeur désagréable et conservent toujours une réaction alcaline.

Les bouillons sucrés fermentent rapidement. Dans la gélose,

qui contient soit du sucre de lait, soit de la glycose, on observe aussi la formation de gaz.

Au bout de 12 heures, le lait est caillé. Sur la pomme de terre, la culture est relativement modérée, et elle se couvre d'une couche grise.

Dans le sérum sanguin, le microorganisme ne croît pas d'une façon caractéristique; le sérum se trouble et il se forme un dépôt; sur le sérum coagulé, se développe une couche mince et grise.

La production d'indol est toujours très intense; il y a également une considérable production d'acide sulfhydrique.

Les microorganismes croissent aussi dans des milieux de culture acides, même très acides.

La gélose avec le tournesol n'est pas décolorée, mais elle l'est quand elle contient du sucre.

Le microorganisme est anaérobie facultatif. En l'absence de l'air et dans de l'hydrogène, sa culture est magnifique, et il m'a paru avoir plus de virulence, comme on l'observe pour quelques autres microorganismes.

L'infection du cobaye est possible hypodermiquement et par la voie intra-abdominale. Si 1 centimètre cube d'une culture en bouillon, administrée hypodermiquement, suffit pour tuer l'animal en 24 heures, 0,2 centimètres cubes produiront cet effet, administrés par la voie intra-abdominale. On peut graduellement produire la mort plus vite, avec des doses plus grandes. De petites doses prolongent la durée de la maladie, et l'animal maigrit beaucoup. Quelques-uns échappent et se rétablissent...

...Quelle que soit la marche de la maladie, ou lente ou rapide, que l'injection soit faite avec le contenu de l'estomac ou avec la culture de mon microorganisme, on trouve toujours ce microorganisme en culture pure dans le sang du cœur de l'animal.

La souris a également la même réceptivité; il suffit d'environ 0,1 c. c. de la culture en bouillon injecté dans la cavité péritonéale, pour produire la mort en 6 heures. Après une injection hypodermique de 0,25 c. c., elle meurt au bout de 24 heures.

Les rats sont un peu différents. J'en ai trouvé quelques-uns qui n'ont pas réagi, ni avec une injection hypodermique, ni intra-abdominale. Cependant la plupart ont une certaine disposi-

tion pour réagir à l'injection du contenu de l'estomac et aussi de mes cultures.

La poule a une immunité parfaite. On peut lui injecter soit le contenu de l'estomac ou la culture, sous la peau ou dans la cavité abdominale, sans qu'elle montre aucune altération dans son état.

Le chien m'a présenté quelques propriétés remarquables. Si on lui injecte du contenu de l'estomac sous la peau, il présente des symptômes légers d'infection, qui se manifestent par un état d'anxiété, manque d'appétit, etc. Après 24 heures le chien est rétabli, et, au lieu de l'injection, se forme un abcès, quelques jours après. Après une injection de ma culture, le chien présente les mêmes perturbations, mais il ne se forme pas d'abcès. Je n'ai pas injecté le contenu de l'estomac dans l'abdomen du chien, mais en injectant 5 c. c. de ma culture dans la cavité péritonéale, des symptômes morbides, généraux et incertains se manifestent; ils durent environ 2 jours; en injectant 10 c. c. dans un chien pesant 10 kilos, il meurt avec les symptômes d'une intoxication.

Si l'injection de la culture à un chien n'a donné aucune réaction appréciable, et si celle du contenu de l'estomac n'a produit qu'un abcès, et si on fait de nouveau une injection plus forte, le chien réagit un peu, mais ne meurt pas. Je crois que l'on doit considérer ce fait comme le signe d'un commencement d'immunisation. L'année dernière, j'ai augmenté de telle façon l'immunisation d'un chien que l'injection de son sérum m'a permis de sauver des cobayes qui avaient été injectés par mes cultures, tandis que des animaux de contrôle mouraient. A cette époque, mes travaux n'étaient encore assez bien fondés et je ne cite ce fait qu'en passant; je me propose de le reprendre.

Le bacille dont je parle tend à perdre rapidement la virulence et en même temps à changer de forme, ce qui est une espèce de dégénérescence. La culture virulente montre en grande quantité des bacilles bipolaires ils se transforment en bâtonnets uniformes, et, dans des cultures vieilles, ces bâtonnets deviennent plus longs; en même temps leur virulence est extrêmement diminuée. Quand on fait le passage de ces cultures par des animaux, on réussit à augmenter à nouveau

la toxicité du bacille, et si on continue ces passages, ils dégènerent une autre fois.

..... Dans mes expériences antérieures et dans celles de cette année, j'ai vérifié au sujet de la toxicité du bacille les résultats suivants : Quand on filtre une culture du bouillon de quelques jours, et qu'on injecte le liquide filtré, même en grande quantité, à un cobaye, l'animal reste vivant. Lorsqu'il y a eu des erreurs d'expérience, quelques microorganismes peuvent passer à travers le filtre et amènent la mort de l'animal, mais il n'y a pas de substance toxique. J'ai prévenu cet inconvénient, en laissant passer le liquide filtré par trois filtres de Pukal ; j'ai fait en même temps des cultures du liquide filtré et injecté. L'expérience n'avait de valeur que lorsque les cultures restaient stériles. Le résultat est que la substance toxique du bacille ne se diffuse pas dans le liquide et reste inhérente à son propre corps.

Un autre fait important est le suivant : Quand un bouillon virulent reste pendant 3 heures à une température d'environ 65°, les bacilles meurent. On peut injecter impunément même des grandes quantités. Ce fait prouve naturellement que la substance toxique du bacille se détruit relativement très facilement.

De cet exposé je conclus que *la fièvre jaune est une maladie dont l'agent spécifique toxique entre dans l'estomac où il se développe ainsi que dans les intestins ; ce n'est qu'exceptionnellement que de là il envahit les autres organes, et en petit nombre*. Dans l'estomac et dans le tube intestinal, il se forme une substance toxique, probablement par dissolution du corps du bacille par les sucs digestifs. La résorption de ce poison amène les altérations graves de la maladie et éventuellement la mort ; tout cela est analogue avec ce qui se passe dans le choléra asiatique.

Cette analogie permet de comprendre l'action du bacille toxique, injecté dans le corps de l'animal et transporté par la lymphe dans le système sanguin ; elle s'étend jusqu'à l'explication des résultats de l'ingestion stomacale, qui, pour aucune de ces deux maladies, ne sont les mêmes que ceux de l'inoculation intrapéritonéale ou sous-cutanée. Je n'ai pas négligé de faire des expériences d'infection par l'estomac. On peut faire avaler au cobaye, pour ne parler que de cet animal, de grandes quantités du contenu de l'estomac de cadavres de fièvre jaune ; que l'estomac soit neutralisé ou non, l'animal ne réagit pas. Il en est de même pour les

cultures. Quand j'avais lésé un peu l'œsophage ou les parois de l'estomac, les animaux moururent, mais alors il s'agissait d'une infection par le sang, car on y trouvait les bacilles. J'espère que l'avenir résoudra cette question, comme Nicati et Rietsch, et Koch lui-même, l'ont résolue relativement au choléra.

J'ai été longtemps préoccupé de différencier mon bacille de celui du côlon. Quand mon bacille est très virulent, il présente en grand nombre la forme bipolaire; le *bacillus coli* se comporte d'une façon contraire. Le coli-bacille est très mobile, le mien est probablement immobile; le premier croît en plaques lisses sur la gélatine; l'autre, en forme de têtes d'épingles. Le bacille du côlon se développe, sur la pomme de terre, en abondance, avec une couleur brunâtre; le mien croît modérément et a une couleur grise. Sans doute le *bacillus coli* existe aussi dans l'estomac, mais il siège surtout dans les parties inférieures de l'intestin, où il se développe parfaitement; et il n'existe jamais dans l'estomac en aussi grande quantité que celui que nous avons décrit. Il n'est pas aussi virulent et ne tue pas aussi rapidement que le mien. Le bacille que j'ai décrit appartient pourtant au groupe des bacilles du côlon et de celui du typhus; il sert de transition entre ceux-ci et les bacilles de la septicémie hémorragique, avec lesquelles il a aussi quelques points de ressemblance, et cette conclusion m'a bien satisfait, car le cadre clinique de la fièvre jaune ressemble beaucoup à celui des maladies produites par des bacilles de ce groupe.

UNE NOUVELLE SEPTICÉMIE DES VEAUX

Avec Néphrite & Urocystite (Bactériurie) consécutives.

PAR M. THOMASSEN

Professeur à l'École vétérinaire d'Utrecht.

En Hollande, comme dans tous les pays, les pertes dues aux maladies infectieuses des veaux sont toujours considérables. Souvent il s'agit de maladies infectieuses connues; dans d'autres cas, le praticien doit combattre un ennemi absolument ignoré.

Parmi les premières, nous citerons d'abord, comme la plus répandue, la *dysenteria alba*, dont nous connaissons, grâce aux recherches de Jensen, la cause spécifique¹. Le diagnostic de cette maladie ne présente aucune difficulté, même pour le praticien le moins expérimenté. Nous possédons déjà des descriptions assez exactes de ses symptômes, datant du siècle précédent. Elle fait sa première apparition 24-48 heures après la naissance du sujet, et se caractérise surtout par l'expulsion fréquente d'excréments liquides généralement de couleur pâle. Les lésions les plus importantes se voient dans la caillotte et l'intestin grêle. Jensen a obtenu un *bacille ovoïde* par la culture du sang, des glandes lymphatiques, de la rate, du foie et des poumons. Administré avec du lait aux jeunes veaux, ce bacille provoque une dysenterie aux suites de laquelle les animaux succombent après un ou deux jours. Injecté sous la peau, la bacille ne provoque pas toujours la mort du veau. D'après Jensen, l'injection intra-veineuse est souvent sans conséquences.

Jensen considère le microbe en question comme identique au *bacillus coli communis*, dont il possède toutes les qualités. Il le considère comme un *parasite facultatif*, qui acquiert des qualités pathogènes seulement dans certaines circonstances. Les inoculations du *coli* cultivé dans l'intestin des veaux non malades restent sans effet. Les cobayes, lapins et souris supportent

1. Monatshefte für Thierheilkunde, 4892.

même les inoculations sous-cutanées de cultures du bacille pathogène. Porté dans la cavité abdominale du cobaye, ce dernier provoque une péritonite séro-fibrineuse ordinairement mortelle.

En second lieu, nous mentionnerons la *Pleuropneumonie septique*, décrite dans tous ses détails par le Dr Poëls en 1886. Il constata la présence de la bactérie spécifique de cette maladie dans le sang et dans l'exsudat de la plèvre et du péricarde, dans les poumons et la plupart des organes internes. Elle a beaucoup de rapports avec les microbes de la « Septicémie des lapins », de la « Wildseuche » et de la « Schweineseuche », et tue les souris, lapins, cobayes, veaux et même les génisses. Suivant Poëls, elle provoque chez le porc une maladie qui se rapproche de la Schweineseuche.

Elle est considérée aussi comme un parasite facultatif.

Le syndrome, dans lequel les symptômes émanant de la pleuropneumonie tiennent une place prépondérante, est très caractéristique, et le diagnostic des plus faciles, par l'examen stéthoscopique des organes thoraciques.

Jensen décrit une *Septicémie maligne* du veau¹ qu'il observe souvent à l'état enzootique au Danemarck, dont le microbe spécifique, une *bactérie ovoïde*, est analogue à celui de la pleuropneumonie septique. La maladie en question se distingue toutefois de la dernière par une marche plus aiguë et par l'absence de lésions pulmonaires. Le microbe en question se distingue de ceux du *Choléra des Poules*, de la « Rindeseuche » et de la « Schweineseuche » par ses qualités pathogènes pour la souris, le lapin, etc..., qui succombent de 10 à 48 heures après l'inoculation, et de celui de la « Pleuropneumonie septique » par sa moindre virulence pour le porc. Les veaux succombent avec une fièvre intense, de 12 à 24 heures après avoir montré les premiers symptômes morbides. Par un changement d'étable, les animaux non atteints échappent à la maladie. Il est plus que probable que cette forme de septicémie fait également, de temps en temps, des ravages parmi les veaux en Hollande.

Terminons par la citation de la *Polyarthrite* des jeunes veaux, maladie moins meurtrière que les précédentes et plus bénigne que le mal congénère chez le poulain.

1. *Monatshefte für Thierheilkunde*, 1890.

Au printemps des années 1896 et 97, nous avons eu l'occasion d'étudier, dans les environs d'Utrecht, une maladie du veau jusque-là inconnue et des plus meurtrières. Cette maladie sévit aussi dans d'autres contrées de la Hollande. Nous croyons devoir publier les résultats de nos recherches, quoiqu'elles ne soient pas entièrement achevées, pour attirer l'attention des praticiens sur cette maladie infectieuse, afin d'arriver plutôt, grâce à leur concours, à des résultats pratiques au sujet de la pathogénie et de la prophylaxie de la maladie.

Au mois de mars 1896, un cultivateur des environs d'Utrecht amena successivement à la clinique de l'école une dizaine de veaux malades. En moins d'un mois, il en avait déjà perdu cinq des suites de la même maladie.

Symptômes. — Comme les symptômes étaient à peu près identiques chez tous les malades, nous nous contenterons d'en donner une description générale, en signalant en passant les différences observées chez quelques malades.

Les animaux montraient les premiers symptômes de la maladie ordinairement vers le cinquième ou huitième jour après la naissance, exceptionnellement vers l'âge de 4 ou 5 semaines. Ils étaient moins vifs et moins alertes, restaient presque constamment couchés, la tête étendue sur le sol ou repliée sur les parois thoraciques ; forcés de se lever, ils s'étiraient en infléchissant le dos et les reins. Le muffle était sec et les respirations s'élevaient de 50 à 120 à la minute. Le poulx était petit et les pulsations atteignaient le nombre de 100 à 150. La température oscillait pendant toute la durée de la maladie entre 40° et 41° C. et plus. Quelques animaux faisaient entendre une toux sèche et forte. Quoique l'appétit fût diminué, la plupart des malades continuaient à prendre 1 litre 1/2, 2 litres de lait et, cela, deux fois par jour.

En général, les selles étaient de consistance et de couleur normales ; dans deux cas seulement, elles portaient pendant un jour des stries de sang, et dans un cas on pouvait constater de la diarrhée, qui cependant n'avait aucune analogie avec celle de la dysenterie.

L'urine était évacuée souvent en petites quantités ; elle était trouble, mais rien ne décelait, au premier aspect, la présence d'hématies. Seulement, après ébullition avec la lessive de potasse

(Heller), un précipité rouge se formait; elle renfermait en outre une grande quantité d'albumine, des cylindres épithéliaux et des microbes, qui n'avaient pas, tout d'abord, attiré notre attention, et sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir.

Les résultats de l'exploration du thorax permettaient d'exclure toute affection des organes respiratoires et, par conséquent, en premier lieu, la pleuropneumonie septique. Parfois les malades, dans les cas les plus graves, montraient des complications cérébrales, se dénotant par des spasmes cloniques (accès épileptiformes) et toniques (opisthotonos et trismus), qui vers la fin dégénéraient en paralysie générale.

Marche. — La maladie durait de 5 à 6 jours en général, et se terminait par la mort. Parfois on croyait constater une amélioration, surtout le matin. Les animaux étaient plus gais, restaient plus longtemps debout et se déplaçaient plus facilement. La température dépassait toutefois toujours 40° et le pouls n'avait pas moins de 100 pulsations à la minute.

Le dernier jour, les animaux refusaient de se lever; ils avaient les extrémités froides et faisaient entendre à chaque expiration une plainte.

Un des veaux fut, avec le consentement du propriétaire, immédiatement abattu après son arrivée, afin d'arriver le plus tôt possible par l'autopsie au diagnostic de la maladie.

Le tableau suivant donne un aperçu complet de la température, du pouls et de la respiration de deux malades pendant tout le cours de la maladie. Chez les autres animaux, les anomalies étaient à peu près identiques.

I.	Temp.	Pouls	Resp.	II.	Temp.	Pouls	Resp.
16 mars	40,3	— 120	— 100	11 mars	40,9	— 100	— 60
» —	40,6	— 120	— 110	12 —	41,1	— 140	— 90
17 —	40,3	— 130	— 90	» —	41,0	— —	—
» —	40,2	— 120	— 66	» —	40,7	— —	—
» —	40,1	— 120	— 72	» —	41,1	— —	—
18 —	39,9	— 110	— 72	13 —	40,2	— 144	— 102
» —	40,4	— 108	— 72	» —	40,6	— —	—
» —	40,7	— 120	— 90	» —	40,6	— 148	— 120
19 —	40,5	— 120	— 90	» —	40,9	— —	—
» —	40,8	— 84	— 78	» —	40,4	— 140	— 108
» —	40,9	— 110	— 90	» —	40,8	— —	—
» —	40,4	— 115	— 80	14 —	39,6	— 126	— 92
20 —	40,2	— 100	— 60	» —	39,6	— —	—
» —	40,2	— 90	— 66	» —	39,2	— 124	— 100
» —	40,1	— 110	— 80				
» —	40,4	— 115	— 84				

Les premiers malades ont été traités tous sans succès de la manière suivante :

Thérapie. — Convaincu dès le début que nous avions affaire à une maladie infectieuse, il est fait usage de différents *antisep-tiques*, qui furent appliqués par voie *hypodermique* ou *intra-veineuse*, afin de les faire parvenir sous leur forme première dans le torrent circulatoire.

Chez le premier malade, l'*acide phénique* fut administré par voie hypodermique à la dose de 10 grammes d'une solution à 2 0/0. Un autre fut traité par l'*eucalyptol* 1 : 10 d'huile d'olive, dont 5 grammes furent injectés à la fois. Aucun de ces remèdes ne put enrayer la maladie dans sa marche.

Dans un autre cas, l'*esprit-de-vin camphré* fut administré. Ensuite, les préparations d'*iode*, comme le trichlorure d'iode 1 : 1,000, à des doses allant jusqu'à 80 grammes de solution par jour; la solution de Lugol (1 d'iode, 2 lo. potassium, 100 parties d'eau), à la dose de 10 grammes par voie intra-veineuse, le tout sans le moindre résultat.

Un veau fut traité avec succès chez le propriétaire par l'acide phénique administré par voie digestive. Un autre guérit même après un traitement par l'eau-de-vie de genièvre ordinaire. Ajoutons toutefois que le propriétaire seul avait constaté la maladie dans le dernier cas.

En 1897, un traitement par les voies digestives a donné de meilleurs résultats. Nous avons administré : acide phénique, 1 gramme; alcool, 30 grammes, eau de chaux, 300 grammes; et huile de menthe, 3 grammes répétés jusqu'à trois fois par jour. En cas de diarrhée, lavements de créoline à 2 0/0.

LÉSIONS NÉCROSIQUES. — Dans toutes les autopsies, les lésions trouvées étaient à peu près identiques, de sorte qu'une description *générale* peut suffire. Après l'ouverture du thorax, les poumons se montraient affaissés et la plèvre ne présentait aucune anomalie. Sur la coupe des poumons, aucune trace d'inflammation. Le cœur renfermait du sang non coagulé. L'endocarde était couvert de nombreuses ecchymoses, surtout aux valvules atrio-ventriculaires.

Le tissu sous-séreux était infiltré d'un liquide séreux. Les ganglions bronchiques étaient hypertrophiés et ramollis, et sur la coupe ils se montraient parsemés d'hémorragies capillaires.

Les ganglions lymphatiques cervicaux étaient également tuméfiés.

Chez quelques animaux, une sérosité claire, couleur d'ambre, s'échappait de l'abdomen. La séreuse intestinale portait de nombreuses ecchymoses en forme de petites taches rouges.

La rate était très volumineuse chez tous les animaux; parfois elle avait cinq à six fois le volume normal et atteignait le poids d'environ 500 grammes¹. La capsule de la rate était lisse, luisante et de couleur violacée. La pulpe de la rate était gorgée de sang, ramollie à ce point qu'elle s'échappait après la section, et de couleur de chocolat ou rouge foncé. Parfois la rate était bosselée. Dans les préparations microscopiques de la pulpe de cet organe, se rencontraient des bacilles en grand nombre, sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir.

Chez tous les animaux, les reins présentaient les symptômes d'une *néphrite parenchymateuse* hémorragique. Ils étaient de couleur rouge brunâtre ou foncée, et la capsule se laissait facilement enlever. Sur la coupe, la couleur était parfois d'un rouge homogène qui, dans quelques cas, se limitait à la substance médullaire.

La vessie renfermait une urine trouble contenant une masse d'albumine, des cylindres, de l'épithélium pavimenteux surtout, et nombre de bacilles que nous avons pu cultiver. La muqueuse de la vessie était de couleur rouge brun uniforme, ou colorée en striées, ou tachetée. Même les urètres avaient cette coloration. Les ganglions du mésentère étaient hypertrophiés, succulents et parsemés sur la coupe de taches hémorragiques.

La muqueuse de la caillette montrait également, surtout sur les plis, des taches ecchymotiques foncées. On les rencontrait également en petit nombre sur la muqueuse de l'intestin grêle. Les plaques de Peyer étaient souvent tuméfiées.

Le foie était de consistance normale; parfois il renfermait beaucoup de sang et des extravasats, et était de couleur bleuâtre. Dans d'autres cas, il était pâle, probablement par suite d'une dégénérescence parenchymateuse.

Dans le système nerveux central, aucune lésion ne s'est révélée à un examen macroscopique, ni dans les méninges ni dans la substance nerveuse. Chez les animaux ayant montré des symptômes nerveux pendant la vie, nous avons constaté les

1. A l'état normal, cet organe pèse de 70 à 80 grammes chez les jeunes veaux.

lésions d'une méningite avec un exsudat trouble à la partie basilaire surtout, renfermant un grand nombre de bacilles. La substance cérébrale était infiltrée, et par suite ramollie.

Le cœur est rempli de sang noir non coagulé.

L'examen microscopique de différents organes, durcis et colorés dans une solution de sublimé corrosif à 10 0/0, alcool 70°, eau, alun-cochenille, eau, alcool, etc., les lésions suivantes se sont révélées :

Les reins montrant les lésions les plus caractéristiques méritent d'abord notre attention. On pouvait constater une forte hypérémie à ce point que tous les capillaires étaient gorgés de sang. Les autres altérations accusaient une néphrite *parenchymateuse* et *interstitielle* ; les espaces intertubulaires, remplis de leucocytes, refoulaient et isolaient les tubes urinifères.

Entre les *tubuli contorti* surtout, une grande quantité d'exsudat fut rencontrée. Dans certains tubes, l'épithélium était complètement nécrosé. Dans d'autres, la lumière était bouchée par suite de la tuméfaction de l'épithélium. Dans les capsules de Bowman, l'épithélium était également affecté. Dans quelques glomérules, on trouvait des vestiges d'hémorragies.

La muqueuse vésicale avait perdu en grande partie sa couche épithéliale et montrait en outre des extravasats et les traces d'une cystite.

En général, le foie n'accusait aucune altération ; parfois des hémorragies et une dégénérescence parenchymateuse.

Dans les ganglions lymphatiques, on trouvait une hyperplasie cellulaire et des extravasats.

La muqueuse intestinale n'accusait que des hémorragies.

Le myocarde était normal, malgré la couleur pâle qu'il révélait à l'examen macroscopique.

Dans les coupes des reins et des ganglions lymphatiques colorées par le bleu de méthylène phéniqué et décolorées dans l'alcool à 50 0/0, la présence de bacilles se révélait.

EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE

Convaincu, dès le début, du caractère infectieux de la maladie, nous avons tenté d'isoler et de cultiver le microorganisme spécifique.

Dans ce but, nous avons pris chez les premiers malades :

1° Du sang de la veine saphène;

2° Du liquide de la cavité abdominale.

Les liquides ont été prélevés avec la pipette Pasteur en observant toutes les précautions aseptiques nécessaires, et portés dans la gélatine, pour être placés en plaques dans l'étuve à une température de 20° C.

Dès le deuxième jour, de petites colonies grisâtres, tant soit peu luisantes, se montrent sur la gélatine qu'elles ne liquéfient pas; sur les plaques contenant la *sérosité de l'abdomen* se voient, à côté des premières, de plus grandes colonies, qui liquéfient la gélatine et qui sont formées par des grands bacilles, qu'on peut tenir pour des *saprophytes*. Les autres, qui se rencontrent dans toutes les plaques, sont formées par des bâtonnets à extrémités arrondies, réunis souvent deux à deux.

Le même jour, des cultures ont été faites en bouillon avec de la matière prise avec les soins nécessaires, de la rate et du foie du veau abattu dont il est fait mention. Après deux jours de séjour à l'étuve, le bacille précité est trouvé à l'état pur dans tous les tubes.

On pouvait donc admettre que ces cultures du même bacille, provenant de différentes sources, renfermaient le microorganisme *spécifique* ayant provoqué la maladie en question.

Avant d'aborder l'étude des qualités morphologiques et biologiques du bacille, nous avons étudié préalablement ses qualités *pathogènes* pour différentes espèces animales, parmi lesquelles le *veau* doit nous intéresser en premier lieu.

EXPÉRIENCES SUR LES ANIMAUX

A. Veaux.

I. — Le 19 mars, un fort veau, âgé de cinq jours, fut inoculé sous la peau, derrière l'épaule gauche, avec une culture en bouillon, deuxième génération; avant l'injection, l'animal avait une température moyenne de 38°,5, et se montrait bien portant sous tous les rapports.

Déjà le premier jour, le thermomètre monte à 39°,4, pour revenir le jour après à 38°,6. Le deuxième jour, la respiration devient fréquente et plaintive. L'animal reste couché et on a

de la peine à le faire lever. Les mouvements, surtout du train postérieur sont raides et même pénibles. A la place de l'injection, on découvre un fort œdème chaud et sensible, et la couleur de la peau est cyanotique.

Les deux premiers jours, l'appétit restait normal, et le troisième jour, il était considérablement diminué; les fèces avaient toujours un aspect normal, et l'urine, qui était trouble et renfermait beaucoup d'albumine et des bacilles, était fréquemment évacuée.

Peu à peu, l'état s'aggravait, comme l'indique le tableau suivant :

		Temp.	Puls.	Resp.			Temp.
19 mars	matin	38,3	—	—	22 mars	8 h.	40,5
» —	soir	39,4	—	—	» —	12 h.	40,6
20 —	8 h.	38,6	—	—	» —	6 h.	40,6
» —	4 h.	39,1	—	—	» —	10 h.	40,8 et
» —	7 h.	39,2	—				100 respirations.
» —	10 h.	39,4	—				
21 —	8 h.	40,3	38	64			
» —	12 h.	40,5	100	64			
» —	4 h.	40,6	112	60			
» —	10 h.	40,6	96	62			

Dans la nuit du 22 au 23 mars, le quatrième jour après l'inoculation, l'animal succombait. Le dernier jour, il restait constamment couché et refusait de se lever.

Autopsie. Sur le cadavre, on rencontre les lésions suivantes : à la place de l'injection, une forte infiltration de la peau et du tissu sous-cutané. Les muscles adjacents sont pâles et dégénérés; le tissu intermusculaire est œdémateux et hémorragique. Dans la cavité thoracique et surtout dans l'abdomen, on rencontre une grande quantité d'un liquide séro-fibrineux couleur d'ambre, renfermant des bacilles.

Les poumons ne présentaient aucune anomalie. La rate était volumineuse et la pulpe molle et de couleur foncée.

Le foie avait une couleur cyanotique. Les ganglions lymphatiques, surtout ceux du mésentère, étaient hyperplasiés, mous et rouges sur la coupe. La muqueuse de la caillette montrait, surtout aux plis, des taches ecchymotiques, qui faisaient défaut dans les autres parties de l'estomac.

Les reins trahissaient les lésions d'une *néphrite* parenchymateuse hémorragique, ce qui s'est confirmé par l'examen microscopique. L'urine renfermait des bacilles, des cylindres et des amas épithéliaux. La muqueuse de la vessie et les urétéres avaient une couleur noirâtre.

Sur l'endocarde, surtout à la valvule tricuspide, de nombreuses ecchymoses.

II. — Un deuxième veau de cinq jours, fort et vigoureux, est inoculé le 25 mars, avec 1 c. c. d'une culture en bouillon (3^e génération), dans le tissu sous-cutané derrière l'épaule droite. Après trois heures, la température s'était déjà élevée de 38°,1 à 39°.4, pour revenir le lendemain matin à 38°.8. Depuis, elle s'élevait régulièrement, comme nous voyons par le tableau ci-joint. La tuméfaction au niveau de l'injection était chaude et très sensible, plus même que chez le premier veau. L'animal était moins gai et la respiration gagnait en fréquence lorsqu'on le forçait à se lever. Les mouvements de ses membres postérieurs surtout étaient raides.

On remarquait en outre, comme chez les premiers malades, cet allongement typique. L'appétit persistait jusqu'au dernier jour, à ce point même que le malade prenait chaque fois, et cela deux fois par jour, 1 1/2 litre de lait. Dans l'après-dîner du 4^e jour, il se plaignait, à chaque expiration. Vers le soir, il succombait.

Le thermomètre avait accusé :

25 mars	38,3°	38,5°	39,1°	—
26 —	38,8°	39,4°	39,6°	39,7
27 —	40,5°	40,7°	40,9°	40,9
28 —	41,0°	41,1'	41,1°	—
29 —	40,1°	40,6°	—	—

• Pulsations en moyenne 100 à 120.

Respirations : 40 à 50 à dater du deuxième jour.

Lésions nécropsiques. Les lésions de la rate, des reins, de la vessie, des ganglions lymphatiques, de la muqueuse de la caillette et de l'endocarde étaient identiques à celles trouvées chez les premiers veaux.

Le foie avait une couleur jaune pâle.

III. — Le troisième veau, moins fort que les premiers, atteint d'une légère diarrhée, fut inoculé le 21 avril avec une culture en

bouillon d'environ 2 c. c., derrière l'épaule gauche, où se montrait déjà le lendemain une tumeur chaude et douloureuse. L'animal restait beaucoup en position décubitale, gémissait souvent, et la respiration devint très fréquente. Jusqu'au dernier jour, il prit chaque fois un litre de lait. Le 27, il succombait.

La température se comportait comme suit :

22 avril matin	38,2 ^o	38,4	38,9	38,6	39,1	39,1
23 — —	38,5	38,8	38,2	39,2	39,5	39,8
24 — —	38,5	38,8	38,9	39,3	39,2	39,1
25 — —	38,2	38,6	39,0	38,7	39,4	—
26 — —	38,6	39,0	39,3	39,5	39,6	39,7
27 — —	38,2	—	—	—	—	—

Autopsie faite immédiatement après la mort. La rate, le foie, l'endocarde, les reins, la muqueuse vésicale et les ganglions portaient les mêmes lésions que dans les cas précédents. L'urine renfermait de nombreux bacilles, de l'albumine, des cylindres et de l'épithélium. Quoique l'animal eût toussé beaucoup, avant et après l'inoculation, les poumons ne révélaient aucune lésion.

IV. — Le 29 avril, 100 c. c. d'une culture en bouillon datant du 27 mars furent administrés par voie digestive à un veau. L'animal n'avait subi aucune préparation, c'est-à-dire que le suc gastrique n'avait pas été neutralisé. Le lendemain, aucune anomalie ne fut constatée. A dater du 1^{er} mai, l'animal devint plus soporeux et ne consommait plus que la moitié du lait des jours précédents. Dans les selles, on remarquait quelques stries de sang qui, après deux jours, avaient disparu. Le malade restait presque constamment couché et, forcé de se lever, il s'allongeait. La respiration, qui d'abord était fréquente, montrait les deux derniers jours le phénomène de *Cheyne-Stoke*, probablement à la suite de complications urémiques. L'urine était évacuée en petite quantité. Elle était trouble, renfermait de l'albumine et des bacilles en masse.

La température était moins élevée le matin que vers le soir.

30 avril	38,4 ^o	38,3	39,1	—	—
1 mai	39,1	39,4	40,3	40,4	—
2 —	39,8	40,0	40,2	40,4	40,5
3 —	39,5	39,8	40,1	40,2	40,0
4 —	39,8	39,9	40,0	40,2	—
5 —	39,8	39,6	39,9	40,1	40,3
6 —	39,9	40,2	40,1	40,1	—

Le 6 mai, l'animal a succombé, de sorte que la maladie a eu une marche plus lente qu'après l'infection par voie sous-cutanée.

Les lésions de la rate, de l'endocarde, de la muqueuse intestinale et des ganglions concordent parfaitement avec les cas précédents. Les reins tuméfiés avaient sur la coupe une couleur rouge homogène, de sorte qu'on ne pouvait distinguer la substance corticale de la partie médullaire.

La substance cérébrale et les méninges ne trahissaient aucune lésion macroscopique. La substance médullaire des os longs, ainsi que les diploés des os plats, étaient fortement congestionnés.

V. — Au mois de mars 1897, nous avons infecté un veau par voie sous-cutanée avec une culture de bacilles conservés depuis le mois de juin 1896, et portés de temps en temps dans un autre milieu de culture. Quoique les bacilles avaient perdu leur virulence à ce point qu'ils ne tuaient plus le cobaye et le lapin, la réaction se dénotait déjà chez le veau dès le 1^{er} jour par une élévation de température jusqu'à 40°, 1. L'animal a succombé le 5^e jour. A l'autopsie, quelques lésions faisaient défaut, entre autres l'augmentation de volume de la rate, les ecchymoses sur la muqueuse vésicale et la présence des bacilles dans l'urine, tant pendant la vie qu'après la mort.

Le sang du cœur droit renfermait des bacilles dont nous avons fait des cultures pures.

Ces quelques expériences prouvent à l'évidence que le veau, même âgé de quelques jours, a une grande réceptivité et peut être infecté par voie hypodermique et par voie digestive. Une autre question qui se pose est celle de savoir si les bovidés d'un âge plus avancé peuvent être infectés. Nous avons pu la résoudre, pour un animal de 3 mois, dans un sens positif. Sur cette question, nous reviendrons à propos de la pathogénèse.

B. Chien.

D'abord nous avons administré à un chien la rate d'un veau mort des suites de la maladie. Quatre chiens ont été inoculés par dose hypodermique, avec des cultures fraîches en bouillon. Chez un autre animal, une culture d'environ 4 c. c. a été injectée dans la *caité thoracique*. Aucun de ces animaux n'a montré la moindre réaction, de sorte que nous pouvons considérer cette

espèce comme douée d'une immunité parfaite contre le bacille en question.

C. *Cheval*.

Le cheval se montre également réfractaire. Ni une réaction locale ni des symptômes généraux n'ont pu être constatés après inoculation hypodermique d'une quantité de 5 c. c. de culture en bouillon.

D. *Lapin*.

Le 21 mars, un lapin fut inoculé sous la peau avec une culture de 2 jours. L'animal devint moins gai, perdit l'appétit et maigrit à vue d'œil. A la place de l'injection, la peau devint dure et subit une espèce de momification. Le 22 mars, l'animal succombait.

Dans l'urine, nous avons rencontré peu de bacilles et beaucoup d'albumine. Les reins portaient les traces d'une inflammation hémorragique; la substance médullaire était surtout fortement injectée. La rate avait gagné en volume, et la pulpe était fortement ramollie. La muqueuse du gros intestin surtout renfermait des ecchymoses qui faisaient défaut sur l'endocarde. Les ganglions étaient hypertrophiés et sur la cuisse on constatait des traces d'hémorragies.

Le deuxième lapin, inoculé le 1^{er} mai avec 1 c. c. d'une culture en bouillon provenant du troisième veau infecté, succombait le 9 mai. Comme dans le cas précédent, l'*amaigrissement* était considérable. A l'autopsie, la néphrite prédominait. L'urine contenait des bacilles.

Un troisième lapin, qui avait vécu avec les deux premiers dans la même cage sans être infecté, fut inoculé dans la chambre antérieure de l'œil. Une ophtalmie se déclarait bientôt, et par suite de l'opacité de la cornée, les lésions à l'intérieur ne se laissaient pas contrôler. Quoique l'animal se fut montré pendant quelques jours moins gai et qu'il eût maigri, son appétit était après quinze jours normal, et il regagnait son embonpoint. Dans la chambre antérieure, nous trouvions un *exsudat purulent*.

E. *Souris*.

Deux souris blanches furent inoculées dans le tissu sous-cutané du dos avec une culture en bouillon au moyen d'une pipette. Le lendemain, les animaux restaient blottis, les yeux

fermés, dans un coin, et les poils horripilés. L'appétit faisait complètement défaut et la respiration était fréquente. Deux jours après, leur état s'est considérablement amélioré et l'appétit est revenu. Toutefois, la première a succombé le 14 juin, quatre iours après l'inoculation.

La rate avait considérablement augmenté de volume. Elle avait une couleur foncée et renfermait des bacilles en masse. Du sang pris dans le cœur droit, nous avons fait des cultures pures dans la gélatine en plaques de la bactérie en question.

La seconde souris a vécu jusqu'au 24 juin. La rate était également hypertrophiée, à ce point que son volume dépassait 5 fois au moins le volume normal. Et de la rate et du sang, des cultures pures ont été faites.

F. *Rat blanc.*

Un rat blanc inoculé le 27 juin mourut seulement le 24 juillet, n'ayant montré pour tout symptôme qu'une diarrhée profuse les derniers jours. Malheureusement, nous n'avons pu examiner le cadavre.

G. *Cobayes.*

Les cobayes inoculés dans le tissu sous-cutané se montraient le lendemain tristes, sans appétit, et accusaient une certaine faiblesse dans le train postérieur, qui progressait jusqu'à une paralysie complète. Vers le troisième ou quatrième jour, les animaux succombaient.

L'urine ainsi que le sang renfermaient des bacilles. Les reins portaient les traces d'une inflammation parenchymateuse intense. La rate était hypertrophiée, et la pulpe liquide et noirâtre. Les ganglions étaient tuméfiés.

PROPRIÉTÉS MORPHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DU BACILLE

Il s'agit d'un court bâtonnet à extrémités arrondies, ressemblant au bacille de la *fièvre typhoïde* de l'homme, ou, si l'on veut, au *bacterium coli commune*. Des deux variétés, il se distingue, en dehors de ses qualités pathogènes, sous différents rapports, comme nous allons voir.

La bactérie en question se colore facilement par les couleurs d'aniline, et se décolore lorsqu'on la traite par la méthode de Gram.

Elle se cultive dans les différents milieux, même à la température de la chambre.

En cultures sur *plaques de gélatine*, apparaissent d'abord des colonies à la surface, et d'autres plus petites dans l'intérieur de la gélatine.

Les premières sont de couleur gris blanchâtre, luisantes et tant soit peu nacrées; les petites sont un peu jaunâtres. Elles sont granuleuses et, vues à un faible grossissement, elles présentent une forme radiaire, qui est assez constante. Les bords des cultures superficielles ne sont pas lobés, mais parfaitement réguliers. La gélatine n'est pas liquéfiée.

En *piqûre* dans un tube de gélatine, il se forme dans le canal de fines granulations brun jaunâtre, accolées les unes aux autres. A la surface, la croissance est plus abondante. Ici se forme une pellicule nacréée, qui s'étend peu à peu et s'épaissit aux environs de la piqure, de sorte qu'elle s'élève considérablement au-dessus du niveau. Après trois semaines environ, la couche supérieure de la gélatine devient, jusqu'à certaine profondeur, opaque et laiteuse. La culture à la surface devient peu à peu moins transparente, trouble, et ses bords sont parfois sinueux.

Sur *gélose*, la végétation est plus abondante que sur la gélatine; en strie se forme une culture blanche sale, tant soit peu transparente, à bords réguliers, qui, peu à peu, devient plus épaisse et d'aspect crémeux. La végétation s'élargit de haut en bas.

Sur *pomme de terre*, le bacille se développe d'une façon spéciale. Après un séjour de quelques jours dans l'étuve, à une température de 37°, la culture n'est presque pas visible à un examen microscopique. La surface de la pomme de terre paraît simplement humide, surtout au milieu et jamais jusqu'au bord. Examinée au microscope, la partie humide paraît couverte de bacilles. Ceci prouve encore que la culture invisible de *Gaffky* n'est pas exclusivement une qualité caractéristique du *bacille typhique*.

En bouillon simple et peptonisé, la culture se fait très rapidement; en quelques heures, le bouillon est uniformément trouble, et la surface se recouvre d'un voile qui s'épaissit très vite et devient blanc, visqueux et adhérent à la paroi; l'agitation dissocie aisément ce voile dont les lambeaux s'accumulent au fond du tube.

Le bouillon ne trahit jamais une odeur désagréable (fétide), même après des semaines.

Plusieurs flacons de *lait* stérilisé furent inoculés en partie avec une culture d'un mois, d'autres avec une culture, 2^e génération, datant de deux jours seulement. Après un séjour de trois semaines à l'étuve, à une température de 37°, on ne pouvait constater aucune trace de *coagulation*.

Comme preuve que le bacille s'était suffisamment développé dans le lait, nous avons inoculé, avec ce lait, de la gélatine en plaques, sur laquelle apparaissaient en deux jours de nombreuses colonies qui ont été contrôlées au microscope.

Ensemencé en stries sur la gélose du Wurtz (lactose et tournesol) le bacille pousse abondamment, sans provoquer de changement dans la couleur violet améthyste du milieu. Il en est de même pour les cultures faites sur gélose lactosée, additionnée de rubine acide et neutralisée par le carbonate de soude, même après 8 jours de séjour à l'étuve.

Dans le *bouillon avec 10 0/0 de glucose* dans les tubes en forme de U d'Einhorn, se développait, après un séjour de quelques jours à l'étuve à une température de 37°, une minime quantité de CO². Dans le sommet du tube fermé, on pouvait constater une petite bulle de gaz. Dans la courbure du tube s'était déposée une riche culture en forme d'un précipité blanchâtre et floconneux. Le bouillon avait une réaction très légèrement acide.

Dans le *bouillon peptonisé et salé à 1 0/0* renfermant des cultures de quelques jours, la réaction de l'*indol* ne donnait qu'une faible coloration en rouge à la surface.

Pour contrôler le degré de *mobilité* du bacille, une goutte *pendante* d'une culture en bouillon a été examinée au microscope. Quelques bacilles ne montraient qu'une faible oscillation; d'autres avaient un mouvement actif tournant et culbutant, et passaient rapidement à travers le champ visuel.

Des différents caractères énumérés, il résulte que le bacille en question tient sa place entre le *bacille typhique*, dont il se rapproche beaucoup, et le *bacillus coli communis*, dont il diffère sous bien des rapports, surtout par sa grande virulence pour différentes espèces animales, virulence que ne possèdent pas en général les *coli-bacilles*, même ceux qui sont pathogènes, comme celui trouvé par Jensen dans la *dysenterie* des veaux, lequel ne

tue pas le lapin, le cobaye, la souris, et parfois même pas le veau.

Notre bacille se distingue encore du *coli* par les caractères ci-après :

1° sa grande mobilité; 2° l'apparence de sa culture sur pomme de terre; 3° son développement moins rapide sur gélatine; 4° sa production presque nulle en indol et en acide carbonique; 5° son impuissance à faire fermenter le lactose et à coaguler le lait, même après plusieurs semaines de séjour à l'étuve; 6° l'absence d'odeur fétide de ses cultures en bouillon peptone ou sur gélatine.

Sous tous ces rapports, il se rapproche bien plutôt du bacille d'Éberth.

Aussi avons-nous cru intéressant de rechercher comment il se comporterait au point de vue de la réaction agglutinante, en présence du sérum typhique.

MM. Nocard et Widal ont bien voulu se charger de cette étude; en voici le résumé :

Le bacille de la bactériémie des veaux se laisse agglutiner par les sérums typhiques, mais tout autrement que ne le fait le bacille d'Éberth.

Si l'on opère sur une culture âgée de 24 heures, il faut prélever une petite quantité de cette culture au centre de la colonne liquide, de façon à éviter de prendre soit des grumeaux du fond du tube, soit des fragments du voile de la surface, grumeaux ou voiles pouvant être confondus avec les amas dus à l'action agglutinante du sérum. Si, à la culture ainsi obtenue, on ajoute du sérum typhique, on voit l'agglutination se produire, mais il faut employer une dose de sérum bien plus forte que pour les cultures de bacille d'Éberth. Par exemple, un sérum qui agglutine l'Éberth, dans la proportion de 1 pour 100, n'agglutine le bacille des veaux que dans la proportion de 1 pour 40 ou pour 50; encore les amas bacillaires sont-ils plus petits, les éléments plus serrés et moins distincts.

On obtient des résultats analogues en opérant avec des sérums d'homme ayant un pouvoir agglutinatif, à l'égard du bacille d'Éberth, de 1 pour 400, 1 pour 500, 1 pour 2,000, et avec un sérum d'âne immunisé dont le pouvoir est de 1 pour 30,000.

Si l'on fait agir le sérum sur des bacilles naissants, la diffé-

rence apparaît très nette au bout de quelques heures : deux tubes de bouillon vierge, additionné de sérum typhique dans la proportion de 1 pour 40, sont ensemencés, l'un avec une trace de bacille d'Éberth, l'autre avec une trace de bacille du veau, et mis à l'étuve à 37°. Après 4 ou 5 heures d'étuve, le tube d'Éberth est resté clair; des amas se sont rassemblés au fond du tube que l'agitation dissémine dans toute la hauteur du liquide sous forme de flocons blanchâtres. Au contraire, le tube ensemencé avec le bacille du veau est déjà troublé légèrement dans toute sa hauteur; quelques rares grumeaux se sont déposés, et un très léger voile s'est formé à la surface; après 15 à 20 heures, le voile s'est épaissi, le trouble du liquide s'est accru et les grumeaux sont plus abondants au fond du tube.

Au microscope, la culture du bacille d'Éberth montre les amas ordinaires; celle du bacille du veau donne des amas plus petits, plus anguleux, formés de véritables strepto-bacilles enchevêtrés; cette apparence de strepto-bacilles ne se voit pas dans le bouillon ordinaire; entre les amas, on voit beaucoup de bacilles disposés en chaînettes et groupés sans former de vrais amas.

Après 2 ou 3 jours d'étuve, l'aspect des cultures s'est modifié en sens inverse; la culture d'Éberth qui, après quelques heures, apparaissait claire malgré les nombreux amas de bacilles accumulés au fond du tube, se trouble à nouveau; au contraire, la culture du bacille du veau s'est clarifiée entre le dépôt de grumeaux bacillaires accumulés au fond du tube et le voile épais qui s'est formé à la surface.

En résumé, le sérum typhique agglutine nettement le bacille de la bactériémie du veau; mais il l'agglutine autrement et moins puissamment qu'il ne le fait pour le bacille d'Éberth; le mode d'agglutination est si différent qu'il pourrait, à lui seul, suffire pour établir le diagnostic différentiel.

Néanmoins, cette étude fournit un argument de plus en faveur de la parenté des deux microbes.

Resterait à traiter de la pathogenèse et de la prophylaxie de la maladie. Ce sera l'objet d'un travail ultérieur.

SUR LA RICHESSE DU LAIT

EN ÉLÉMENTS MINÉRAUX ET EN PHOSPHATES TERREUX

PAR M. L. VAUDIN.

D'après le *Dictionnaire de Wurtz* (t. II, p. 194), la quantité moyenne des cendres laissées par la calcination est pour le lait de vache de 3 grammes à 9 grammes par litre, la moyenne générale étant de 4 grammes. Ces variations considérables sont indiquées d'après les analyses de Schwartz, Filhol et Jolly, Haidlen, Boussingault, Simon, etc... Il semblerait donc, d'après ces données, que les matières minérales du lait sont éminemment variables dans leurs proportions.

D'autres chimistes, Marchand à Fécamp, Wanklyn à Londres, Méhu à Paris, ont au contraire constaté (Méhu, *Chimie médicale*, 2^e édit., p. 169) que les cendres du lait de vache varient dans des limites peu étendues; d'après eux, la proportion par litre est de 7 à 8 grammes. C'est aussi à ce résultat qu'est arrivé M. Duclaux avec du lait provenant de vaches du Cantal; il a trouvé les chiffres suivants : 7^{gr}, 50, 7^{gr}, 80, 7^{gr}, 60, 8 gr., 7^{gr}, 50. (*Le Lait*, p. 186 et suivantes.) Cette constance dans le poids des cendres des laits authentiques qu'il a examinés, le fait insister ailleurs (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 15) sur la nécessité de doser exactement les matières minérales dans la recherche des falsifications du lait.

Les divergences entre les auteurs que nous venons de citer doivent tenir à plusieurs causes de mode opératoire suivi, race, ou même régime alimentaire différent, état maladif de l'animal, etc... Pour apprécier la valeur de ces influences, j'ai effectué le dosage des cendres et des phosphates terreux dans un certain nombre d'échantillons de lait authentique de diverses provenances; j'ai résumé ces analyses dans le tableau ci-dessous.

ANALYSES DE LAITS DE VACHE DE PROVENANCES DIVERSES

(Dosage des éléments minéraux et des phosphates terreux.)

Nos	PROVENANCE DU LAIT		ÉLÉMENTS minéraux par litre.	PHOSPHATES terreux par litre.	ÉPOQUE DES ANALYSES	
	Nourriture des animaux.				OBSERVATIONS	
1	Env. de Fécamp. Vach. de rac. norm.	Orge cuite, son, tourteau.	7.80	3.80	Février.	} 12 à 15 litres par jour.
2		Arachides, paille, betteraves.....	7.70	3.75	Mars. Même vache.	
3		Seigle vert	7.50	3.55	Avril. Id.	
4		Nourriture verte.....	7.40	3.40	Juin. Id.	
5		Trèfle incarnat vert.....	8.10	4.08	Mai.	
6		Nourriture verte.....	7.05	3.40	Juin. Même vache.	
7		Id.	7.85	3.70	Id. Id.	
8		Chaumont (Haute-Marne). Pâturage.....	7.25	3.30	Septembre. 12 à 14 lit. par jour.	
9		Lens (Pas-de-Calais). Betteraves et paille.....	7.60	3.70	Janvier. 18 à 20 litres par jour.	
10		Gênes. (Vacherie suisse).....	7.66	3.37	Janvier.	
11		Milan.....	7.66	3.40	Février.	
12		Hambourg.....	8. »	3.50	Janvier.	
13		Alexandrie (Egypte).....	7.83	4.10	Mars. Lait riche en matières protéiques. Extrait par litre : 442 ^{gr} ,28.	
14		New-York.....	7.71	3.41	Septembre.	
15		Mérida (Yucatan).....	7.74	3.75	Octobre. 6 à 8 litres par jour.	
16		Haïti.....	7.41	3.46	Janvier.	
17		Lima (Pérou).....	7.65	3.35	Mars.	
LAITS ANORMAUX						
18		Fécamp. Nourriture verte....	8.60	» »	Novembre. Vache pleine, dernières traites.	
19		Id. Tourteaux, betteraves, paille.....	8.50	» »	Vaches intoxiquées par des tourteaux envahis par des moisissures (Aspergillus).	

Les matières minérales ont été obtenues en évaporant 10 c. c. de lait dans une capsule de platine et en incinérant le résidu

sur la flamme d'un bec de Bunsen. Il est essentiel, si l'on ne veut pas s'exposer à volatiliser les chlorures, que la température ne soit pas portée trop haut; pour cela, on règle la flamme de façon qu'elle ne touche pas la capsule, et on déplace celle-ci de temps en temps quand le charbon a disparu dans les parties les plus chauffées. Ainsi obtenues, les cendres sont blanches, légères, non adhérentes à la capsule; on les pèse et on les dissout ensuite facilement dans un acide très dilué. Cette solution est placée dans un verre conique et précipitée par l'ammoniaque; au bout de 24 heures, quand les phosphates se sont rassemblés, on filtre le liquide surnageant, et on lave le précipité à plusieurs reprises avec de l'eau ammoniacale avant de le recueillir.

On voit que, quelle que soit son origine, le lait de vache normal renferme une proportion d'éléments minéraux habituellement comprise entre 7 et 8 grammes par litre; la race de l'animal, sa production lactée journalière, la nature du sol et la température du pays dans lequel il vit, n'ont à cet égard qu'une influence médiocre.

Le tableau ci-dessus nous fournit en outre d'autres renseignements. Les premières analyses semblent indiquer qu'une vache nourrie à l'étable avec une ration alimentaire où les graines dominant donne un lait plus riche en cendres et en phosphates que lorsque cette même vache reçoit une nourriture verte. Les analyses du lait d'un autre animal nourri au pâturage (5-6-7) nous montrent que l'individualité joue un rôle au moins aussi important que l'alimentation, et, en effet, deux chiffres trouvés sont égaux ou supérieurs à ceux des analyses 1 et 2.

D'autres éléments du lait subissent-ils des variations parallèles à celles des matières minérales? Cette question est intéressante à examiner en ce qui concerne les matières protéiques; on sait, en effet, que le lait d'autres ruminants, celui de la brebis, par exemple, contient une proportion plus élevée de caséine, et il en est de même des cendres. La comparaison des chiffres suivants empruntés à l'ouvrage de M. Duclaux (*Le Lait*, p. 186 et suivantes) :

	I	II	III	IV	V
Matières protéiques par litre =	32.7	38 »	39 »	39.7	41.5
— minérales — =	7 »	7.8	8 »	7.6	7.5

ne nous donne à cet égard que des indications incertaines.

Quelques-uns des échantillons de lait que j'ai examinés ont fait l'objet d'une analyse complète que je rapporte ici :

	LAITS NORMAUX		LAITS ANORMAUX	
	N ^o 5	N ^o 9	N ^o 18	N ^o 19
Beurre.....	35.20	31.50	32.80	5.80
Sucre de lait	50.85	50.10	28.44	46.20
Matières protéiques.....	36.30	41.60	52.16	44. »
Cendres	8.10	7.60	8.60	8.50
Phosphates terreux.....	4.08	3.70	» »	» »
Extrait par litre.....	130.45	130.80	122. »	104.50

Il n'y a donc pas une proportionnalité constante entre la richesse d'un lait normal en matières protéiques et sa teneur en cendres; on constate bien, quand le lait devient anormal pour des causes diverses, que la caséine a augmenté en même temps que les éléments minéraux, mais on ne saurait tirer de là des conclusions s'appliquant au lait ordinaire. Il est extrêmement probable que là encore l'individualité joue un rôle prépondérant, ce qui nous explique les différences observées.

En résumé :

1^o Le lait de vache normal, quel que soit le pays de production, la race de l'animal, son alimentation, sa sécrétion journalière, etc..., renferme une quantité de cendres peu variable comprise habituellement entre 7 et 8 grammes par litre; dont 3^{gr},3 à 4 grammes de phosphates terreux (phosphates de chaux, de manganèse et de fer précipitables par l'ammoniaque);

2^o Les causes des faibles variations observées sont, par ordre d'importance, l'individualité et l'alimentation;

3^o Certaines influences normales ou pathologiques, en modifiant la nature du lait, déterminent une augmentation des cendres et des matières protéiques. Cette augmentation n'est pas parallèle d'une façon constante dans les laits normaux.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie E. Charaire.